

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cimzia 200 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 200 mg di certolizumab pegol in un ml.

Certolizumab pegol è un frammento Fab' di anticorpo ricombinante umanizzato diretto contro il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α) espresso in *Escherichia Coli* e coniugato con polietilenglicole (PEG).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

Soluzione da limpida ad opalescente e da incolore a gialla. Il pH della soluzione è circa 4,7.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

Cimzia, in combinazione con metotressato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva di grado da moderato a grave in pazienti adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs, *disease-modifying anti-rheumatic drugs*), incluso il metotressato, sia risultata inadeguata.

Cimzia può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando un trattamento continuativo con metotressato sia inappropriato.

Cimzia ha mostrato di ridurre la velocità di progressione del danno articolare valutato radiograficamente e di migliorare la funzione fisica quando somministrato in combinazione con metotressato.

Spondiloartrite assiale

Cimzia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con spondiloartrite assiale attiva grave, che include:

Spondilite anchilosante (SA)

Adulti con spondilite anchilosante attiva grave che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante (SA)

Adulti con spondiloartrite assiale attiva grave senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante ma con segni obiettivi di infiammazione rilevati tramite livelli aumentati di proteina-C reattiva (PCR) e/o Risonanza Magnetica per Immagini (RMI), che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ai FANS.

Artrite psoriasica

Cimzia, in combinazione con metotressato, è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva negli adulti quando la risposta alla precedente terapia con DMARD sia risultata inadeguata.

Cimzia può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando un trattamento continuativo con metotressato sia inappropriato.

Per i dettagli sugli effetti terapeutici, vedere il paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da medici specialisti esperti nella diagnosi e nel trattamento delle patologie per cui Cimzia è indicato. Ai pazienti deve essere fornita una speciale scheda di allerta.

Posologia

Dose di carico

La dose iniziale raccomandata di Cimzia in pazienti adulti è di 400 mg (somministrata in 2 iniezioni sottocutanee da 200 mg ciascuna) alle settimane 0, 2 e 4. Nell'artrite reumatoide e nell'artrite psoriasica, ove appropriato, si deve continuare il trattamento con metotressato durante il trattamento con Cimzia.

Dose di mantenimento

Artrite reumatoide

Dopo la dose iniziale, la dose di mantenimento raccomandata di Cimzia nei pazienti adulti con artrite reumatoide è di 200 mg ogni 2 settimane. Una volta che la risposta clinica è stata confermata, può essere presa in considerazione una dose alternativa di mantenimento di 400 mg ogni 4 settimane. Ove appropriato, il trattamento con metotressato deve essere continuato durante il trattamento con Cimzia.

Spondiloartrite assiale

Dopo la dose iniziale, la dose di mantenimento raccomandata di Cimzia, nei pazienti adulti con spondiloartrite assiale, è di 200 mg ogni 2 settimane o di 400 mg ogni 4 settimane.

Artrite psoriasica

Dopo la dose iniziale, la dose di mantenimento raccomandata di Cimzia per i pazienti adulti con artrite psoriasica è di 200 mg ogni 2 settimane. Una volta che la risposta clinica è stata confermata, può essere presa in considerazione una dose alternativa di mantenimento di 400 mg ogni 4 settimane. Ove appropriato, il trattamento con metotressato deve essere continuato durante il trattamento con Cimzia.

Per le indicazioni sopra riportate, i dati disponibili indicano che la risposta clinica è comunemente raggiunta entro 12 settimane di trattamento. Il proseguimento della terapia deve essere rivalutato attentamente in pazienti che non mostrino segni di beneficio terapeutico entro le prime 12 settimane di trattamento.

Mancata somministrazione

Ai pazienti che saltano una dose deve essere indicato di iniettare la dose successiva di Cimzia non appena se ne ricordano e di continuare poi ad iniettare le dosi successive come indicato originariamente.

Popolazione pediatrica (< 18 anni)

La sicurezza e l'efficacia di Cimzia nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni non è stata ancora stabilita. Non sono disponibili dati.

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Non è richiesto un adattamento del dosaggio. Le analisi farmacocinetiche di popolazione non hanno mostrato alcun effetto collegato all'età (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale ed epatica

Cimzia non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non può essere fatta alcuna raccomandazione di dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Il contenuto totale (1 ml) della siringa preriempita deve essere somministrato solamente come iniezione sottocutanea. Siti appropriati per l'iniezione comprendono la coscia e l'addome.

Dopo avere ricevuto adeguate istruzioni sulla tecnica d'iniezione, i pazienti possono autoiniettarsi Cimzia usando la siringa preriempita se il loro medico lo ritiene appropriato e con opportuni controlli medici, secondo necessità. La siringa preriempita con dispositivo di protezione dell'ago deve essere usata esclusivamente dagli operatori sanitari.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Tubercolosi attiva o altre infezioni gravi come sepsi o infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza cardiaca da moderata a grave (classe III/IV NYHA) (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Infezioni

I pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo per i segni e i sintomi d'infezioni, inclusa la tubercolosi, prima, durante e dopo il trattamento con Cimzia. Poiché l'eliminazione di Cimzia può richiedere fino a 5 mesi, il monitoraggio deve essere mantenuto per tutto questo periodo di tempo (vedere paragrafo 4.3).

Il trattamento con Cimzia non deve essere iniziato in pazienti con un'infezione attiva clinicamente significativa, comprese infezioni croniche o localizzate, fino a quando l'infezione non sia sotto controllo (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono in trattamento con Cimzia devono essere tenuti sotto stretta osservazione. La somministrazione di Cimzia deve essere interrotta se un paziente sviluppa una nuova grave infezione, fino a quando tale infezione non è sotto controllo. I medici devono esercitare cautela nel considerare l'utilizzo di Cimzia in pazienti con precedenti episodi di infezioni ricorrenti o opportunistiche o con condizioni di base che potrebbero predisporre il paziente alle infezioni, tra cui l'uso concomitante di farmaci immunosoppressori.

I pazienti con artrite reumatoide potrebbero non manifestare i sintomi classici di un'infezione, compresa la febbre, a causa della loro patologia e di trattamenti farmacologici concomitanti. Quindi l'individuazione precoce di qualsiasi infezione, e in modo particolare il riconoscimento di manifestazioni cliniche atipiche delle infezioni gravi, è essenziale per minimizzare ritardi nella diagnosi e nell'inizio del trattamento.

Infezioni gravi, tra cui sepsi e tubercolosi (compresa la tubercolosi miliare, disseminata ed extrapolmonare) e infezioni opportunistiche (ad es. istoplasmosi, nocardia e candidiasi) sono state riportate in pazienti che hanno ricevuto Cimzia. Alcuni di questi eventi sono stati fatali.

Tubercolosi

Prima di iniziare la terapia con Cimzia tutti i pazienti devono essere valutati per la tubercolosi, sia attiva che inattiva (latente). Questa valutazione deve comprendere una dettagliata anamnesi per pazienti con una storia personale di tubercolosi, con possibile precedente esposizione ad altri soggetti con tubercolosi attiva, e precedentemente e/o attualmente in trattamento con terapia immunosoppressiva. Devono essere effettuati appropriati esami di screening, ad esempio il test cutaneo alla tubercolina e la radiografia del torace in tutti i pazienti (possono essere seguite linee guida locali). Si raccomanda che la conduzione di questi test venga registrata nella scheda di allerta per il

paziente. I medici prescrittori devono tenere presente il rischio di falsi negativi al test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente malati o immunocompromessi.

Qualora sia diagnosticata tubercolosi attiva prima o durante il trattamento, la terapia con Cimzia non deve essere iniziata o deve essere sospesa (vedere paragrafo 4.3).

Qualora vi sia sospetto di tubercolosi inattiva (“latente”), si deve consultare un medico con esperienza nel trattamento della tubercolosi. In tutte le situazioni descritte di seguito, il rapporto rischio/beneficio della terapia con Cimzia deve essere considerato molto attentamente.

Qualora sia diagnosticata tubercolosi latente, prima di iniziare il trattamento con Cimzia deve essere iniziata un’appropriata terapia antitubercolare, nel rispetto delle linee guida locali. L’uso di una terapia antitubercolare deve anche essere considerato prima dell’inizio della terapia con Cimzia in pazienti con storia precedente di tubercolosi latente o attiva, nei quali non possa essere confermato un adeguato schema di trattamento, e in pazienti che abbiano elevati fattori di rischio per la tubercolosi nonostante un test negativo per la tubercolosi latente. Test biologici per lo screening della tubercolosi devono essere considerati prima di iniziare il trattamento con Cimzia se c’è una potenziale infezione da tubercolosi latente, indipendentemente dalla vaccinazione con BCG.

Ai pazienti deve essere raccomandato di ricorrere al consiglio del medico se durante o dopo il trattamento con Cimzia si verificano segni/sintomi (es. tosse persistente, cachessia/calor ponderale, febbre di grado lieve, svogliatezza) indicativi di infezione tubercolare.

Riattivazione del virus dell’epatite B (HBV)

La riattivazione dell’epatite B si è osservata in pazienti trattati con un TNF-antagonista, incluso Cimzia, che sono portatori cronici di questo virus (cioè, positivi all’antigene di superficie). Alcuni casi hanno avuto esito fatale.

I pazienti devono essere valutati per l’infezione da HBV prima di iniziare il trattamento con Cimzia. Per i pazienti positivi al test per l’infezione da HBV è raccomandata una consultazione con un medico esperto nel trattamento dell’epatite B.

Pazienti portatori di HBV, che richiedano un trattamento con Cimzia, devono essere mantenuti sotto stretto controllo per i segni e i sintomi di un’infezione attiva da HBV, per tutta la durata del trattamento e per diversi mesi successivi alla sua conclusione. Non sono disponibili dati sufficienti relativi a pazienti portatori del virus dell’epatite B trattati con terapia antivirale in associazione a terapia con TNF-antagonista per prevenire la riattivazione del virus dell’epatite B. In pazienti che sviluppano la riattivazione del virus dell’epatite B, il trattamento con Cimzia deve essere interrotto e deve essere iniziata un’efficace terapia antivirale con appropriato trattamento di supporto.

Neoplasie maligne e disordini linfoproliferativi

Il potenziale ruolo della terapia con antagonisti del TNF nello sviluppo di neoplasie maligne non è noto. Deve essere esercitata cautela nel considerare un trattamento con antagonisti del TNF in pazienti con precedenti neoplasie maligne o quando si consideri di continuare il trattamento in pazienti che sviluppano una neoplasia maligna.

Allo stato attuale delle conoscenze, non può essere escluso un possibile rischio di sviluppare linfoma, leucemia o altre neoplasie maligne in pazienti trattati con antagonisti del TNF.

Negli studi clinici con Cimzia e altri antagonisti del TNF sono stati riportati più casi di linfoma e altre neoplasie maligne fra i pazienti che avevano ricevuto antagonisti del TNF rispetto ai pazienti di controllo che avevano ricevuto placebo (vedere paragrafo 4.8). In ambito post-marketing sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con un antagonista del TNF. Esiste un rischio di base maggiore di sviluppare linfoma e leucemia in pazienti con artrite reumatoide affetti da malattia infiammatoria di lunga durata, altamente attiva, che complica la valutazione del rischio.

Non sono stati condotti studi che includessero pazienti con precedenti neoplasie maligne o studi che continuassero il trattamento in pazienti che avevano sviluppato una neoplasia maligna mentre erano in trattamento con Cimzia.

Tumori della cute

Casi di melanoma e di carcinoma a cellule di Merkel sono stati riportati nei pazienti trattati con antagonisti del TNF, compreso certolizumab pegol (vedere paragrafo 4.8). E' raccomandato un esame periodico della cute, particolarmente per pazienti con fattori di rischio per tumore cutaneo.

Neoplasie maligne pediatriche

In ambito post-marketing sono state riportate neoplasie maligne, talvolta fatali, nei bambini, negli adolescenti ed in giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con antagonisti del TNF (inizio del trattamento in età \leq 18 anni). Circa la metà dei casi erano linfomi. Gli altri casi erano costituiti da una varietà di diverse neoplasie maligne e includevano neoplasie maligne rare di solito associate a immunosoppressione. Non può essere escluso un rischio di sviluppo di neoplasie maligne nei bambini e negli adolescenti trattati con antagonisti del TNF.

Nei pazienti trattati con gli antagonisti del TNF sono stati riportati in ambito post-marketing casi di linfoma epatosplenico a cellule T (HSTCL). Questo raro tipo di linfoma a cellule T ha un decorso della malattia molto aggressivo ed è di solito fatale. La maggior parte dei casi riportati con gli antagonisti del TNF si sono verificati negli adolescenti e in maschi giovani affetti da morbo di Crohn o colite ulcerosa. Quasi tutti questi pazienti avevano ricevuto trattamento con gli immunosoppressori azatioprina e /o 6-mercaptopurina in concomitanza con un antagonista del TNF alla diagnosi o prima della diagnosi. Nei pazienti trattati con Cimzia non può essere escluso il rischio di sviluppare linfoma epatosplenico a cellule T.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

In uno studio esplorativo che valutava l'uso di un altro antagonista del TNF, infliximab, in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) da moderata a grave, sono stati riportati più casi di neoplasie maligne, principalmente ai polmoni o alla testa e al collo, fra i pazienti trattati con infliximab rispetto ai pazienti del gruppo di controllo. Tutti i pazienti avevano un'anamnesi positiva per essere forti fumatori. Pertanto, deve essere esercitata cautela nell'uso di qualsiasi antagonista del TNF in pazienti con BPCO, come anche in pazienti con un aumentato rischio per neoplasie maligne dovuto al fatto di essere forti fumatori.

Insufficienza cardiaca congestizia

Cimzia è controindicato in caso di insufficienza cardiaca moderata o grave (vedere paragrafo 4.3). In uno studio clinico con un altro antagonista del TNF sono stati osservati un peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia e un incremento della mortalità per insufficienza cardiaca congestizia. Casi di insufficienza cardiaca congestizia sono stati riportati anche in pazienti con artrite reumatoide che ricevevano Cimzia. Cimzia deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca lieve (classe NYHA I/II). Il trattamento con Cimzia deve essere interrotto in pazienti che sviluppino o mostrino un peggioramento dei sintomi di insufficienza cardiaca congestizia.

Reazioni ematologiche

Casi di pancitopenia, inclusa l'anemia aplastica, si sono verificati raramente con gli antagonisti del TNF. Reazioni avverse a carico del sistema ematologico, compresa citopenia clinicamente significativa (es. leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) sono state riportate con Cimzia (vedere paragrafo 4.8). A tutti i pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi immediatamente al medico in caso sviluppassero segni e sintomi indicativi di discrasia ematica o infezione (ad es. febbre persistente, contusione, sanguinamento, pallore) durante il trattamento con Cimzia. L'interruzione del trattamento con Cimzia deve essere valutata in pazienti con anomalie ematologiche significative e confermate.

Eventi neurologici

L'utilizzo di antagonisti del TNF è stato associato con rari casi di nuova insorgenza o di esacerbazione dei sintomi clinici e/o delle evidenze radiografiche di malattie demielinizzanti tra cui la sclerosi multipla. In pazienti con malattie demielinizzanti, sia pre-esistenti che di recente insorgenza, si devono

considerare attentamente i benefici e i rischi del trattamento con antagonisti del TNF prima di iniziare la terapia con Cimzia. Rari casi di disturbi neurologici, inclusi disturbi convulsivi, neurite e neuropatia periferica, sono stati riportati in pazienti trattati con Cimzia.

Ipersensibilità

Gravi reazioni di ipersensibilità sono state riportate raramente in seguito alla somministrazione di Cimzia. Alcune di queste reazioni si sono verificate dopo la prima somministrazione di Cimzia. Se si verificano reazioni gravi, la somministrazione di Cimzia deve essere immediatamente interrotta e deve essere istituita un'appropriate terapia.

Esistono dati limitati sull'utilizzo di Cimzia in pazienti nei quali si sia verificata una grave reazione di ipersensibilità verso un altro antagonista del TNF; in questi pazienti è necessaria cautela.

Immunosoppressione

Poiché il fattore di necrosi tumorale (TNF) media il processo infiammatorio e modula le risposte di immunità cellulare, esiste la possibilità che gli antagonisti del TNF, tra cui Cimzia, causino immunosoppressione, influenzando le difese dell'ospite contro infezioni e neoplasie maligne.

Autoimmunità

Il trattamento con Cimzia può comportare la formazione di anticorpi antinucleo (ANA) e, non comunemente, lo sviluppo di una sindrome simil-lupus (vedere paragrafo 4.8). L'impatto del trattamento a lungo termine con Cimzia sullo sviluppo di patologie autoimmuni non è noto. Se un paziente dovesse sviluppare sintomi indicativi di una sindrome simil-lupus a seguito del trattamento con Cimzia, il trattamento deve essere interrotto. Cimzia non è stato specificamente studiato in una popolazione di pazienti con lupus (vedere paragrafo 4.8).

Vaccinazioni

I pazienti trattati con Cimzia possono essere sottoposti a vaccinazioni ad eccezione che con vaccini vivi. Non sono disponibili dati sulla risposta alle vaccinazioni con vaccini vivi o sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti trattati con Cimzia. Vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente a Cimzia.

In uno studio clinico controllato verso placebo condotto in pazienti affetti da artrite reumatoide è stata osservata una risposta anticorpale simile tra Cimzia e placebo quando il vaccino pneumococcico polisaccaridico ed il vaccino influenzale sono stati somministrati in concomitanza con Cimzia. I pazienti che hanno ricevuto Cimzia e metotressato in concomitanza hanno avuto una risposta umorale più bassa rispetto ai pazienti che hanno ricevuto solo Cimzia. Il significato clinico di ciò non è noto.

Uso concomitante con altri biologici

Infezioni gravi e neutropenia sono state riportate in studi clinici con utilizzo concomitante di anakinra (un antagonista dell'interleuchina 1) o abatacept (un modulatore del CD 28) e di un altro antagonista del TNF, etanercept, senza alcun beneficio addizionale rispetto all'utilizzo del solo antagonista del TNF. A causa della natura degli eventi avversi osservati con la combinazione di un altro antagonista del TNF sia con anakinra che con abatacept, tossicità simili possono risultare dalla combinazione di anakinra o abatacept con altri antagonisti del TNF. Di conseguenza l'utilizzo di Cimzia in associazione con anakinra o abatacept non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Procedure chirurgiche

L'esperienza riguardante la sicurezza nell'ambito di procedure chirurgiche in pazienti trattati con Cimzia è limitata. L'emivita di 14 giorni di certolizumab pegol deve essere tenuta in considerazione se si pianifica una procedura chirurgica. Un paziente che necessita di un intervento chirurgico mentre è in trattamento con Cimzia deve essere monitorato attentamente per quanto riguarda le infezioni e devono essere intraprese azioni adeguate.

Saggio del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)

E' stata osservata un'interferenza con alcuni saggi della coagulazione in pazienti trattati con Cimzia. Cimzia può determinare risultati erroneamente elevati del saggio del tempo di tromboplastina parziale attivata in pazienti senza anomalie del processo di coagulazione. Questo effetto è stato osservato con il test del tempo parziale di tromboplastina (PTT) per Lupus Anticoagulante (LA) ed i test automatizzati per il tempo di tromboplastina parziale attivata (*Standard Target Activated Partial Thromboplastin Time*, STA-PTT) dell'azienda Diagnostica Stago, ed i test HemosIL APTT-SP liquido e HemosIL che utilizza silice liofilizzata dell'azienda Instrumentation Laboratories. Anche altri saggi del tempo di tromboplastina parziale attivata possono essere influenzati. Non ci sono evidenze che la terapia con Cimzia abbia un effetto sulla coagulazione *in vivo*. Dopo che i pazienti hanno assunto Cimzia, deve essere prestata molta attenzione all'interpretazione di risultati anomali nel processo di coagulazione. Non sono state osservate interferenze con i saggi del tempo di trombina (TT) e del tempo di protrombina (PT).

Anziani

Negli studi clinici vi è stata un'incidenza di infezioni apparentemente maggiore tra i soggetti di età ≥ 65 anni, rispetto a soggetti più giovani, nonostante l'esperienza sia limitata. Si deve esercitare cautela qualora si trattino gli anziani e si deve porre particolare attenzione in merito al verificarsi di infezioni.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In base ad un'analisi di farmacocinetica di popolazione, l'utilizzo concomitante di farmaci quali metotressato, corticosteroidi, antiinfiammatori non steroidei (FANS) e analgesici non ha mostrato alcun effetto sulla farmacocinetica di certolizumab pegol.

L'associazione di Cimzia e anakinra o abatacept non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di Cimzia e metotressato non ha avuto un effetto significativo sulla farmacocinetica di metotressato. Nel confronto tra studi la farmacocinetica di certolizumab pegol appariva simile a quella osservata precedentemente in soggetti sani.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Le donne potenzialmente fertili devono ricorrere ad un adeguato metodo contraccettivo per la prevenzione della gravidanza e prolungarlo per almeno 5 mesi dopo l'ultima somministrazione di Cimzia.

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati sull'utilizzo di Cimzia in donne in stato di gravidanza.

Studi su animali condotti utilizzando un anticorpo anti-TNF α di ratto, ottenuto in roditori, non hanno rilevato evidenze di riduzione della fertilità o danno per il feto. Comunque questi dati sono insufficienti riguardo alla tossicità riproduttiva umana (vedere paragrafo 5.3). A causa del suo effetto inibitorio sul TNF α , Cimzia somministrato in corso di gravidanza potrebbe alterare la normale risposta immunitaria nel neonato. Di conseguenza, Cimzia non è raccomandato durante la gravidanza.

Gli studi preclinici suggeriscono un livello basso o trascurabile di trasferimento placentare di un omologo del frammento Fab di certolizumab pegol (senza regione Fc) (vedere paragrafo 5.3). Dati clinici limitati mostrano bassi livelli plasmatici di certolizumab pegol nell'infante nato da una donna trattata. Conseguentemente questi infanti possono essere a rischio aumentato di infezione. La somministrazione di vaccini vivi a infanti esposti a certolizumab pegol in utero non è raccomandata per un minimo di 5 mesi successivi all'ultima somministrazione di Cimzia alla madre durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Le informazioni riguardanti l'escrezione di certolizumab pegol nel latte materno, umano o animale, sono insufficienti. Poiché le immunoglobuline sono escrete nel latte materno umano, un rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso. La decisione se continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con Cimzia deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con Cimzia per la donna.

Fertilità

Effetti sulla misura della motilità spermatica e una tendenza alla diminuzione della conta spermatica sono stati osservati in roditori maschi senza apparenti effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

In uno studio clinico per valutare l'effetto di Cimzia sui parametri di qualità dello sperma, 20 soggetti sani maschi sono stati randomizzati a ricevere una singola dose sottocutanea di 400 mg di Cimzia o di placebo. Durante il periodo di follow-up di 14 settimane non è stato osservato alcun effetto del trattamento di Cimzia sui parametri di qualità dello sperma rispetto al placebo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cimzia può esercitare una lieve influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Capogiri (che includono vertigini, disturbi visivi e affaticamento) possono verificarsi in seguito alla somministrazione di Cimzia (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Artrite reumatoide

Cimzia è stato studiato in 4.049 pazienti con artrite reumatoide in studi controllati e in aperto per un periodo massimo di 92 mesi. I dati nella tabella 1 si basano principalmente sugli studi controllati verso placebo, che hanno coinvolto 2.965 pazienti che hanno assunto Cimzia e 1.137 pazienti che hanno assunto placebo.

Negli studi controllati con placebo i pazienti trattati con Cimzia hanno avuto complessivamente una durata di esposizione 4 volte superiore a quella del gruppo placebo. Questa differenza nell'esposizione è dovuta principalmente alla maggiore probabilità che i pazienti trattati con placebo uscissero prematuramente dallo studio. In aggiunta, gli studi RA-I e RA-II prevedevano il ritiro obbligatorio alla settimana 16 per i *non-responders*, la maggior parte dei quali assumevano il placebo.

La quota di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi durante gli studi controllati è stata del 4,4% per i pazienti trattati con Cimzia e del 2,7% per i pazienti trattati con placebo.

Nell'ambito della classificazione per sistemi e organi, le più comuni reazioni avverse rientravano nella categoria "infezioni e infestazioni", riportate nel 14,4% dei pazienti trattati con Cimzia e nel 8,0% dei pazienti trattati con placebo, nella categoria "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione", riportate nel 8,8% dei pazienti trattati con Cimzia e nel 7,4% dei pazienti trattati con placebo e nella categoria "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo", riportate nel 7,0% dei pazienti trattati con Cimzia e nel 2,4% dei pazienti trattati con placebo.

Spondiloartrite assiale

Cimzia è stato studiato in 325 pazienti con spondiloartrite assiale attiva in uno studio clinico (AS001) controllato verso placebo fino a 30 mesi. Il profilo di sicurezza nei pazienti con spondiloartrite assiale trattati con Cimzia era in linea con il profilo di sicurezza osservato nell'artrite reumatoide e nella precedente esperienza con Cimzia.

Artrite psoriasica

Cimzia è stato studiato in 409 pazienti con artrite psoriasica in uno studio clinico (PsA001) controllato verso placebo fino a 30 mesi. Il profilo di sicurezza per i pazienti con artrite psoriasica trattati con Cimzia era in linea con il profilo di sicurezza osservato durante il trattamento dell'artrite reumatoide e nella precedente esperienza con Cimzia.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate negli studi clinici e nel post-marketing nell'artrite reumatoide possibilmente correlate al trattamento con Cimzia sono elencate nella sottostante Tabella 1 in base alla frequenza e alla classificazione per sistemi e organi. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella: 1. Reazioni avverse al farmaco in studi clinici e nel post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse al farmaco
Infezioni e infestazioni	Comune	infezioni batteriche (incluso ascesso), infezioni virali (inclusi herpes, papillomavirus, influenza)
	Non comune	sepsi (inclusi insufficienza multi-organo, shock settico), tubercolosi, infezioni fungine (incluse le infezioni opportunistiche)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non comune	neoplasie maligne del sangue e del sistema linfatico (incluso linfoma e leucemia), tumori solidi, tumori della cute escluso melanoma, lesioni precancerose (inclusi leucoplachia orale, nevo melanocitico), tumori benigni e cisti (incluso papilloma della cute)
	Raro	tumori gastrointestinali, melanoma
	Non nota	carcinoma a cellule di Merkel*
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	disturbi degli eosinofili, leucopenia (incluse neutropenia, linfopenia)
	Non comune	anemia, linfadenopatia, trombocitopenia, trombocitosi
	Raro	pancitopenia, splenomegalia, eritrocitosi, morfologia dei globuli bianchi anormale
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	vasculite, lupus eritematoso, ipersensibilità al farmaco (incluso shock anafilattico), disturbi allergici, autoanticorpo positivo
	Raro	edema angioneurotico, sarcoidosi, malattia da siero, pannicolite (incluso eritema nodoso)
Patologie endocrine	Raro	disturbi della tiroide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	squilibro elettrolitico, dislipidemia, disturbi dell'appetito, variazioni ponderali
	Raro	Emosiderosi
Disturbi psichiatrici	Non comune	ansia e disturbi dell'umore (inclusi i sintomi associati)
	Raro	tentato suicidio, delirio, insufficienza mentale
Patologie del sistema nervoso	Comune	cefalee (inclusa emicrania), alterazioni sensoriali
	Non comune	neuropatie periferiche, capogiro, tremore
	Raro	crisi epilettica, infiammazione di nervo cranico, diminuzione della coordinazione o dell'equilibrio
	Non nota	sclerosi multipla*, sindrome Guillain-Barre*

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse al farmaco
Patologie dell'occhio	Non comune	disturbi visivi (inclusa diminuzione della vista), infiammazione dell'occhio e della palpebra, disturbo della lacrimazione
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	tinnito, vertigine
Patologie cardiache	Non comune	cardiomiopatie (inclusa insufficienza cardiaca), disturbi ischemici delle arterie coronarie, aritmie (inclusa fibrillazione atriale), palpitazioni
	Raro	pericardite, blocco atrioventricolare
Patologie vascolari	Comune	ipertensione
	Non comune	emorragia o sanguinamento (qualunque sede), ipercoagulazione (incluse tromboflebite, embolia polmonare), sincope, edema (incluso periferico, facciale), ecchimosi (inclusi ematoma, petecchie)
	Raro	accidenti cerebrovascolari, arteriosclerosi, fenomeno di Raynaud, livedo reticularis, teleangiectasia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	asma e sintomi correlati, versamento e sintomi pleurici, congestione ed infiammazione del tratto respiratorio, tosse
	Raro	malattia interstiziale del polmone, polmonite
Patologie gastrointestinali	Comune	nausea
	Non comune	ascite, ulcera e perforazione gastrointestinale, infiammazione del tratto gastrointestinale (qualunque sede), stomatite, dispepsia, distensione dell'addome, secchezza orofaringea
	Raro	odinofagia, ipermotilità
Patologie epatobiliari	Comune	epatite (incluso aumento degli enzimi epatici)
	Non comune	epatopatia (inclusa cirrosi), colestasi, incremento della bilirubina ematica
	Raro	colecistiti
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	rash
	Non comune	alopecia, nuova insorgenza o peggioramento della psoriasi (inclusa la psoriasi pustolosa palmo plantare) e condizioni correlate, dermatite ed eczema, disturbo delle ghiandole sudoripare, ulcerazione cutanea, fotosensibilità, acne, decolorazione della cute, cute secca, patologie dell'unghia e del letto ungueale
	Raro	esfoliazione cutanea e desquamazione, condizioni bollose, anomalie della struttura del pelo
Patologie del sistema muscolo-scheletrico, del tessuto connettivo ed osseo	Non comune	disturbi muscolari, aumento della creatina fosfochinasi ematica
Patologie renali e urinarie	Non comune	insufficienza renale, ematuria, sintomi vescicali e uretrali
	Raro	nefropatia (inclusa nefrite)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	disturbi del ciclo mestruale e del sanguinamento uterino (tra cui amenorrea), disturbi alla mammella
	Raro	disfunzione sessuale

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse al farmaco
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	piressia, dolore (qualunque sede), astenia, prurito (qualunque sede), reazioni in sede di iniezione
	Non comune	brividi, malattia simil-influenzale, alterazione della percezione della temperatura, sudorazioni notturne, vampate
	Raro	fistola (qualunque sede)
Esami diagnostici	Non comune	aumento della fosfatasi alcalina ematica, prolungamento del tempo di coagulazione
	Raro	aumento dell'acido urico ematico
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	lesioni cutanee, guarigione incompleta

* Questi eventi sono stati correlati alla classe degli antagonisti del TNF, ma l'incidenza con Cimzia non è nota.

Le ulteriori reazioni avverse al farmaco indicate di seguito sono state osservate non comunemente con Cimzia in altre indicazioni: stenosi ed ostruzione gastrointestinali, deterioramento della condizione fisica generale, aborto spontaneo e azoospermia.

Infezioni

L'incidenza di nuovi casi di infezione negli studi nell'artrite reumatoide controllati con placebo è stata del 1,03 per paziente-anno per tutti i pazienti trattati con Cimzia e dello 0,92 per paziente-anno per i pazienti trattati con placebo. Le infezioni consistevano principalmente in infezioni delle vie aeree superiori, infezioni del tratto urinario, infezioni delle vie aeree inferiori e infezioni virali da herpes (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Negli studi controllati con placebo si sono verificati un maggior numero di nuovi casi di infezione grave nei gruppi trattati con Cimzia (0,07 per paziente-anno, tutti i dosaggi) rispetto al gruppo placebo (0,02 per paziente-anno). Le infezioni gravi più frequenti comprendevano la polmonite, le infezioni tubercolari. Le infezioni gravi comprendevano anche le infezioni opportunistiche invasive (ad es. pneumocistosi, esofagiti fungine, nocardiosi e herpes zoster disseminato). Non vi è evidenza di un aumentato rischio di infezioni in caso di esposizione continuata nel tempo (vedere paragrafo 4.4).

Neoplasie maligne e disordini linfoproliferativi

Escludendo il tumore non-melanoma della pelle, sono state osservate 121 neoplasie maligne, compresi 5 casi di linfoma, negli studi clinici con Cimzia nell'artrite reumatoide, in cui sono stati trattati 4.049 pazienti in totale, corrispondenti a 9.277 pazienti-anno. Negli studi clinici con Cimzia nell'artrite reumatoide si sono verificati casi di linfoma con un'incidenza pari a 0,05 per 100 pazienti-anno e casi di melanoma con una incidenza pari a 0,08 per 100 pazienti-anno (vedere paragrafo 4.4). Un caso di linfoma è stato osservato anche nello studio clinico di fase III nell'artrite psoriasica.

Autoimmunità

Negli studi pivotal, dei soggetti che erano ANA negativi al basale, il 16,7% di quelli trattati con Cimzia ha sviluppato un titolo di ANA positivo rispetto al 12,0% dei soggetti nel gruppo placebo. Dei soggetti che erano negativi per gli anticorpi anti-dsDNA al basale, il 2,2% di quelli trattati con Cimzia ha sviluppato un titolo positivo di anticorpi anti-dsDNA rispetto all'1,0% dei soggetti nel gruppo placebo. Sia negli studi clinici controllati con placebo che in quelli di follow-up in aperto nell'artrite reumatoide, casi di sindrome simil-lupus sono stati riportati con frequenza non comune. Sono state riportate rare segnalazioni di altre condizioni immuno-mediate; la relazione causale con Cimzia non è nota. L'impatto di un trattamento a lungo termine con Cimzia sullo sviluppo di patologie autoimmuni è sconosciuto.

Reazioni in sede di iniezione

Negli studi clinici controllati con placebo nell'artrite reumatoide il 5,8% dei pazienti trattati con Cimzia ha sviluppato reazioni in sede di iniezione quali eritema, prurito, ematomi, dolore, gonfiore, contusione, in confronto con il 4,8% dei pazienti che avevano ricevuto placebo. Nell'1,5% dei pazienti trattati con Cimzia è stato osservato dolore in sede di iniezione, senza che alcun caso abbia indotto al ritiro dallo studio.

Aumenti della creatin fosfochinasi

La frequenza degli aumenti della creatin fosfochinasi (CPK) è stata generalmente più alta nei pazienti con spondiloartrite assiale rispetto alla popolazione con artrite reumatoide. La frequenza era aumentata sia nei pazienti trattati con placebo (2,8% vs 0,4% rispettivamente nella popolazione con spondiloartrite assiale e con artrite reumatoide) sia nei pazienti trattati con Cimzia (4,7% vs 0,8% rispettivamente nella popolazione con spondiloartrite assiale e con artrite reumatoide). Nello studio condotto nella spondiloartrite assiale, gli aumenti della CPK sono stati per la maggior parte da lievi a moderati, di natura transitoria e di significato clinico sconosciuto e nessun caso ha portato all'interruzione del trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Durante gli studi clinici nell'artrite reumatoide non è stata osservata alcuna tossicità dose-limitante. Sono state somministrate dosi multiple fino a 800 mg per via sottocutanea e fino a 20 mg/kg per via endovenosa. In casi di sovradosaggio si raccomanda un attento monitoraggio del paziente per qualsiasi effetto o reazione avversa e l'inizio immediato di un appropriato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α), codice ATC: L04AB05

Meccanismo d'azione

Cimzia ha un'alta affinità per il TNF α umano e lo lega con una costante di dissociazione (Kd) di 90 pM. Il TNF α è una citochina chiave pro-infiammatoria con un ruolo centrale nei processi infiammatori. Cimzia neutralizza selettivamente il TNF α (IC90 di 4 ng/ml per l'inibizione del TNF α umano nel test di citotossicità *in vitro* sulla linea cellulare di fibrosarcoma murino L929) ma non neutralizza la linfotossina α (TNF β).

Cimzia ha mostrato di neutralizzare in maniera dose-dipendente il TNF α umano, sia nella sua forma solubile che in quella associata alla membrana cellulare. L'incubazione di monociti con Cimzia ha dato luogo ad un'inibizione dose dipendente del TNF α indotto dal lipopolisaccaride (LPS) e della produzione di IL1 β nei monociti umani.

Cimzia non contiene il frammento cristallizzabile (Fc), che è normalmente presente in un anticorpo completo, e quindi non fissa il complemento né causa citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente *in vitro*. Non induce apoptosi *in vitro* in monociti o linfociti derivanti dal sangue periferico umano, o degranulazione dei neutrofili.

Efficacia clinica

Artrite reumatoide

L'efficacia e la sicurezza di Cimzia sono state valutate in due studi clinici randomizzati, in doppio-cieco, controllati con placebo, in pazienti di età ≥ 18 anni con artrite reumatoide attiva diagnosticata secondo i criteri dell'*American College of Rheumatology* (ACR): RA-I (RAPID 1) e RA-II (RAPID 2). I pazienti avevano ciascuno almeno 9 articolazioni tumefatte e dolenti e un'artrite reumatoide attiva da almeno 6 mesi prima del basale. In entrambi gli studi, Cimzia è stato somministrato per via sottocutanea, in combinazione con metotressato per via orale, per un minimo di sei mesi alla dose stabile di almeno 10 mg alla settimana per due mesi in entrambi gli studi. Non vi è esperienza con Cimzia in combinazione con DMARDs diversi da metotressato.

Tabella: 2. Descrizione degli studi clinici

Numero dello studio	Numero di pazienti	Regime posologico	Obiettivi dello studio
RA-I (52 settimane)	982	400 mg (alle settimane 0, 2 e 4) con metotressato 200 mg o 400 mg ogni 2 settimane con metotressato	Valutazione per il trattamento di segni e sintomi ed inibizione del danno strutturale. Endpoint co-primari: ACR 20 alla settimana 24 e variazione del mTSS rispetto al basale alla settimana 52
RA-II (24 settimane)	619	400 mg (alle settimane 0, 2 e 4) con metotressato 200 mg o 400 mg ogni 2 settimane con metotressato	Valutazione per il trattamento di segni e sintomi e inibizione del danno strutturale. Endpoint primario: ACR 20 alla settimana 24

mTSS: modified Total Sharp Score

Risposta ACR

I risultati degli studi clinici RA-I e RA-II sono mostrati nella Tabella 3. Risposte ACR 20 e ACR 50 significativamente maggiori dal punto di vista statistico rispetto al placebo, sono state raggiunte a partire dalla settimana 1 e dalla settimana 2 rispettivamente, in entrambi gli studi clinici. Le risposte sono state mantenute fino alle settimane 52 (RA-I) e 24 (RA-II). Dei 783 pazienti inizialmente randomizzati al trattamento attivo nello studio RA-I, 508 hanno completato 52 settimane di trattamento controllato con placebo e hanno proseguito con lo studio di estensione in aperto. Di questi, 427 hanno completato 2 anni di follow-up in aperto e sono stati quindi esposti a Cimzia per un totale complessivo di 148 settimane. Il tasso di risposta ACR 20 osservato a questo tempo è stato del 91%. Anche la riduzione (RA-I) di DAS28 (ESR) rispetto al basale è stata significativamente maggiore ($p < 0,001$) alla settimana 52 (RA-I) e alla settimana 24 (RA-II) rispetto al placebo e mantenuta nel corso di 2 anni nello studio di estensione in aperto di RA-I.

Tabella: 3. Risposta ACR negli studi clinici RA-I e RA-II

Risposta	Studio RA-I Combinazione con metotressato (24 e 52 settimane)		Studio RA-II Combinazione con metotressato (24 settimane)	
	Placebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX ogni 2 settimane N=393	Placebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX ogni 2 settimane N=246
ACR 20				
Settimana 24	14%	59% **	9%	57% **
Settimana 52	13%	53% **	N/A	N/A
ACR 50				
Settimana 24	8%	37% **	3%	33% **
Settimana 52	8%	38% **	N/A	N/A

	Studio RA-I Combinazione con metotressato (24 e 52 settimane)		Studio RA-II Combinazione con metotressato (24 settimane)	
Risposta	Placebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX ogni 2 settimane N=393	Placebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX ogni 2 settimane N=246
ACR 70				
Settimana 24	3%	21% **	1%	16% *
Settimana 52	4%	21% **	N/A	N/A
Risposta clinica rilevante ^a	1%	13% **		

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

^a La risposta clinica rilevante è definita come il raggiungimento della risposta ACR 70 ad ogni valutazione durante un periodo continuo di 6 mesi

I valori di p del test di Wald sono stimati per il confronto fra trattamenti utilizzando la regressione logistica con fattori per trattamento e regione.

La percentuale di risposta si basa sul numero di soggetti che forniscono dati (n), che può differire da N, a quell'endpoint ed a quel tempo.

Risposta radiografica

Nello studio clinico RA-I il danno strutturale articolare è stato valutato radiograficamente ed espresso come variazione del mTSS e dei suoi componenti, il punteggio di erosione e il punteggio di restringimento dello spazio articolare (*JSN joint space narrowing*), in confronto con il basale alla settimana 52. I pazienti trattati con Cimzia hanno dimostrato una progressione radiografica significativamente inferiore alla settimana 24 e alla settimana 52 rispetto ai pazienti che ricevevano placebo (vedere tabella 4). Nel gruppo placebo, il 52% dei pazienti non ha mostrato progressione radiografica (mTSS≤0,0) alla settimana 52, in confronto al 69% nel gruppo trattato con Cimzia 200 mg.

Tabella: 4. Cambiamenti in 12 mesi in RA-I

	Placebo + MTX N=199 Media (Deviazione Standard)	Cimzia 200 mg + MTX N=393 Media (Deviazione Standard)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Differenza della media
mTSS			
settimana 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Punteggio di erosione			
settimana 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
Punteggio di JSN			
settimana 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p< 0,001 per mTSS e per il punteggio di erosione e p≤0,01 per il punteggio JSN. Un'analisi di covarianza (ANCOVA) è stata adattata al cambiamento, categorizzato rispetto al basale per ciascuna misurazione, con regione e trattamento come fattori ed il basale di categoria come covariata.

Dei 783 pazienti inizialmente randomizzati al trattamento attivo nello studio RA-I, 508 hanno completato 52 settimane di trattamento controllato con placebo e hanno proseguito con lo studio di estensione in aperto. In un sottogruppo di 449 di questi pazienti, che avevano completato almeno due anni di trattamento con Cimzia (RA-I e studio di estensione in aperto) e che avevano dati valutabili a 2 anni, è stato dimostrato che l'inibizione della progressione del danno strutturale veniva mantenuta.

Risposta in termini di funzionalità fisica ed esiti relativi allo stato di salute

Negli studi clinici RA-I e RA-II i pazienti trattati con Cimzia hanno riportato miglioramenti significativi della loro funzionalità fisica, secondo la valutazione effettuata tramite il questionario di valutazione dello stato di salute – indice di disabilità (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index*, HAQ-DI), e della stanchezza (affaticamento) come riportato dalla scala di valutazione della stanchezza (*Fatigue Assessment Scale*, FAS) dalla settimana 1 e fino alla fine degli studi in confronto con placebo. In entrambi gli studi clinici, i pazienti trattati con Cimzia hanno riportato miglioramenti significativamente maggiori negli indici sintetici di salute fisica e mentale (*Physical and Mental Component Summaries* SF-36) e nei punteggi di tutti i domini. I miglioramenti della funzionalità fisica e della qualità di vita correlata allo stato di salute sono stati mantenuti per 2 anni nello studio di estensione in aperto di RA-I.

I pazienti trattati con Cimzia hanno riportato miglioramenti statisticamente significativi nella valutazione della produttività lavorativa (*Work Productivity Survey*), in confronto con placebo.

Studio clinico DoseFlex:

L'efficacia e la sicurezza di 2 regimi posologici (200 mg ogni 2 settimane e 400 mg ogni 4 settimane) di Cimzia verso placebo sono state valutate in uno studio clinico, condotto in pazienti adulti con artrite reumatoide attiva diagnosticata secondo i criteri ACR e che avevano avuto una risposta inadeguata al metotressato, con una fase di iniziale in aperto di 18 settimane e una fase randomizzata in doppio cieco della durata di 16 settimane, controllata vs placebo.

I pazienti hanno ricevuto le dosi di carico di 400 mg di Cimzia alle settimane 0, 2 e 4 seguite da 200 mg di Cimzia ogni 2 settimane durante il periodo iniziale in aperto. I pazienti che hanno risposto al trattamento (ACR20 raggiunta) alla settimana 16 sono stati randomizzati alla settimana 18 a 200 mg di Cimzia ogni 2 settimane, a 400 mg di Cimzia ogni 4 settimane o a placebo in combinazione con metotressato per ulteriori 16 settimane (durata totale dello studio: 34 settimane). Questi 3 gruppi sono risultati ben bilanciati relativamente alla risposta clinica conseguente al periodo iniziale di trattamento attivo (ACR20: 83-84% alla settimana 18).

L'endpoint primario dello studio era il tasso di risposta ACR20 alla settimana 34. I risultati alla settimana 34 sono mostrati in tabella 5. Entrambi i regimi posologici di Cimzia hanno mostrato una risposta clinica prolungata che è risultata statisticamente significativa rispetto a quella osservata con placebo alla settimana 34. L'endpoint ACR20 è stato raggiunto in entrambi i gruppi trattati con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane e 400 mg ogni 4 settimane.

Tabella 5. Risposta ACR alla settimana 34 nello studio clinico DoseFlex

Regime di trattamento dalla settimana 0 alla 16	Cimzia 400 mg + MTX alla settimana 0, 2 e 4, seguito da Cimzia 200 mg + MTX ogni 2 settimane		
Regime di trattamento randomizzato, in doppio cieco dalla settimana 18 alla 34	Placebo + MTX	Cimzia 200 mg + MTX ogni 2 settimane	Cimzia 400 mg + MTX ogni 4 settimane
	N=69	N=70	N=69
ACR 20	45%	67%	65%
valore di p*	N/A	0,009	0,017
ACR 50	30%	50%	52%
valore di p*	N/A	0,020	0,010
ACR 70	16%	30%	38%
valore di p *	N/A	0,052	0,005

N/A: Non Applicabile

*I valori di p del test di Wald per il confronto tra Cimzia 200 mg vs placebo e Cimzia 400 mg vs placebo sono stimati utilizzando il modello di regressione logistica con fattori per trattamento.

Spondiloartrite assiale

L'efficacia e la sicurezza di Cimzia sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (AS001) in 325 pazienti con età ≥ 18 anni con insorgenza di spondiloartrite assiale attiva da almeno 3 mesi, come definito dai criteri di classificazione della spondiloartrite assiale (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*, ASAS). La popolazione complessiva con spondiloartrite assiale includeva sottopopolazioni con e senza (spondiloartrite assiale non radiografica) evidenza radiografica di spondilite anchilosante (SA). I pazienti avevano malattia in fase attiva definita come indice Bath dell'attività patologica della spondilite anchilosante (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) ≥ 4 , dal dolore spinale ≥ 4 su scala numerica (*Numerical Rating Scale*, NRS) da 0 a 10 e aumentata proteina-C reattiva (PCR) o evidenza di presenza di sacroileite alla Risonanza Magnetica per Immagini (RMI). I pazienti dovevano essere intolleranti o aver avuto una risposta inadeguata ad almeno un FANS. Complessivamente il 16% dei pazienti ha avuto una precedente esposizione ad un'antagonista del TNF. I pazienti sono stati trattati con una dose di carico di Cimzia di 400 mg alle settimane 0, 2 e 4 (per entrambi i bracci di trattamento) o di placebo seguita da 200 mg di Cimzia ogni 2 settimane oppure da 400 mg di Cimzia ogni 4 settimane oppure da placebo. L'87,7% dei pazienti ha ricevuto un trattamento concomitante con FANS. L'endpoint primario di efficacia è stato il tasso di risposta ASAS20 alla settimana 12.

Risultati principali di efficacia

Nello studio clinico AS001 le risposte ASAS20 alla settimana 12 sono state ottenute dal 58% dei pazienti che ha ricevuto Cimzia 200 mg ogni 2 settimane e dal 64% di pazienti che ha ricevuto Cimzia 400 mg ogni 4 settimane rispetto al 38% dei pazienti che ha ricevuto placebo ($p < 0,01$). Nella popolazione totale la percentuale di pazienti ASAS20 che ha risposto al trattamento è stata clinicamente rilevante e significativamente più alta nei gruppi di trattamento con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane e con Cimzia 400 mg ogni 4 settimane rispetto al gruppo placebo, ad ogni visita dalla settimana 1 alla settimana 24 ($p \leq 0,001$ ad ogni visita). Alle settimane 12 e 24, la percentuale di soggetti con una risposta ASAS40 era maggiore nei gruppi trattati con Cimzia rispetto a placebo.

Sono stati ottenuti risultati simili in entrambe le sottopopolazioni: spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica. Nelle donne, le risposte ASAS20 non sono state diverse, in modo statisticamente significativo, da quelle osservate con placebo fino a dopo la settimana 12.

I miglioramenti nell'ASAS 5/6, nella remissione parziale e nel BASDAI-50 sono stati statisticamente significativi alla settimana 12 e alla settimana 24 e si sono mantenuti fino alla settimana 48 sia nella popolazione complessiva che nelle sottopopolazioni. I risultati principali di efficacia dello studio clinico AS001 sono mostrati nella tabella 6.

Tabella :6. Risultati principali di efficacia nello studio clinico AS001 (percentuale di pazienti)

Parametri	Spondilite anchilosante		Spondiloartrite assiale non radiografica		Spondiloartrite assiale Popolazione complessiva	
	Placebo N=57	Cimzia tutti i regimi posologici ^(a) N=121	Placebo N=50	Cimzia tutti i regimi posologici ^(a) N=97	Placebo N=107	Cimzia tutti i regimi posologici ^(a) N=218
ASAS20^(b,c)						
Settimana 12	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
Settimana 24	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40^(c,d)						
Settimana 12	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
Settimana 24	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(c,d)						
Settimana 12	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
Settimana 24	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**

Parametri	Spondilite anchilosante		Spondiloartrite assiale non radiografica		Spondiloartrite assiale Popolazione complessiva	
Remissione parziale ^(c,d)	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
Settimana 12	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
Settimana 24						
BASDAI 50 ^(c,d)						
Settimana 12	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
Settimana 24	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

^(a) Cimzia tutti i regimi posologici = dati derivanti dal trattamento con Cimzia 200 mg somministrato ogni 2 settimane preceduto da una dose di carico di 400 mg alle settimane 0, 2 e 4 e dal trattamento con Cimzia 400 mg somministrato ogni 4 settimane preceduto da una dose di carico di 400 mg alle settimane 0, 2 e 4

^(b) I risultati derivano dall'insieme randomizzato

^(c) I valori di p del test di Wald sono stimati per il confronto fra trattamenti utilizzando la regressione logistica con fattori per trattamento e regione.

^(d) Analisi completa

NA = non disponibile

*p≤ 0,05, Cimzia vs placebo

**p<0,001, Cimzia vs placebo

Mobilità spinale

La mobilità spinale è stata valutata con l'indice metrologico BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) al basale, alla settimana 12 ed alla settimana 24. Differenze clinicamente e statisticamente significative sono state dimostrate ad ogni visita successiva al basale nei pazienti trattati con Cimzia rispetto a quelli trattati con placebo. La differenza rispetto al placebo tendeva ad essere maggiore nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica rispetto alla sottopopolazione con spondilite anchilosante. Tale differenza può essere dovuta ad un minor danno cronico strutturale nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica.

Risposta in termini di funzionalità fisica ed esiti relativi allo stato di salute

Nello studio clinico AS001, i pazienti trattati con Cimzia hanno riportato, rispetto al placebo, miglioramenti significativi in termini di funzionalità fisica, valutata tramite il BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), e in termini di dolore, valutato tramite le scale di dolore lombare (*Total and Nocturnal Back Pain NRS*). I pazienti trattati con Cimzia hanno riportato, rispetto al placebo, miglioramenti significativi in termini di stanchezza (affaticamento) come riportato dalla voce affaticamento nel BASDAI e nella qualità della vita correlata allo stato di salute misurato con il QOL (ASQoL) per la spondilite anchilosante e gli indici sintetici di salute fisica e mentale (SF-36 Physical and Mental Component Summaries) e nei punteggi di tutti i domini. I pazienti trattati con Cimzia, rispetto a quelli trattati con placebo, hanno riportato miglioramenti significativi nella produttività, correlata alla spondiloartrite assiale, sia in ambito lavorativo che domestico, come riportato nel *Work Productivity Survey*. Questi miglioramenti si sono mantenuti fino alla settimana 48.

Inibizione dell'infiammazione alla Risonanza Magnetica per Immagini (RMI)

In un sottostudio di diagnostica per immagini che ha incluso 153 pazienti, i segni dell'infiammazione sono stati valutati mediante la Risonanza Magnetica per Immagini (RMI) alla settimana 12 ed espressi come variazione rispetto al basale nel punteggio SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) per le articolazioni sacro iliache e nel punteggio ASspiMRI-a con modifiche Berlino della colonna vertebrale.

Nei pazienti trattati con Cimzia (tutti i gruppi di dosaggio) è stata osservata inibizione significativa dei segni infiammatori delle articolazioni sacro iliache e della colonna vertebrale, sia nella popolazione complessiva con spondiloartrite assiale che nelle sottopopolazioni con spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica.

Artrite psoriasica

L'efficacia e la sicurezza di Cimzia sono state valutate in uno studio clinico (PsA001) multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in 409 pazienti con età ≥ 18 anni con insorgenza di artrite psoriasica attiva da almeno 6 mesi come definito dai criteri di classificazione dell'artrite psoriasica (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*, CASPAR). I pazienti avevano articolazioni dolenti e tumefatte ≥ 3 e aumento delle proteine della fase acuta. I pazienti avevano anche lesioni cutanee psoriasiche attive o una storia documentata di psoriasi e avevano fallito 1 o più DMARD. Era permesso un precedente trattamento con un antagonista del TNF e il 20% dei pazienti aveva avuto precedente esposizione ad antagonisti del TNF. I pazienti hanno ricevuto una dose di carico di 400 mg di Cimzia alle settimane 0, 2 e 4 (per entrambi i bracci di trattamento) o placebo seguiti da 200 mg di Cimzia ogni 2 settimane o da 400 mg ogni 4 settimane o placebo ogni 2 settimane. I pazienti che hanno ricevuto FANS concomitanti e DMARD convenzionali sono stati rispettivamente il 72,6% e il 70,2%. I due endpoint primari sono stati la percentuale di pazienti che ha raggiunto la risposta ACR20 alla settimana 12 e la variazione rispetto al basale dell'Indice Totale di Sharp modificato (*Total Sharp Score*, mTSS) alla settimana 24. L'efficacia e la sicurezza di Cimzia nei pazienti con artrite psoriasica, i cui sintomi predominanti erano la sacroileite oppure la spondiloartrite assiale, non sono state analizzate separatamente.

Risposta ACR

Alle settimane 12 e 24 i pazienti trattati con Cimzia hanno avuto un tasso di risposta ACR20 più alto, in modo statisticamente significativo, rispetto a quello osservato nei pazienti trattati con placebo ($p < 0,001$). La percentuale di pazienti con risposte ACR20 è stata clinicamente rilevante, ad ogni visita dopo il basale fino alla settimana 24 ($p \leq 0,001$ ad ogni visita), per i gruppi trattati con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane e con Cimzia 400 mg ogni 4 settimane rispetto al gruppo placebo. Alle settimane 12 e 24 miglioramenti dei parametri di attività periferica caratteristici dell'artrite psoriasica (per esempio: il numero delle articolazioni tumefatte, il numero delle articolazioni dolenti, dattilite ed entesite) sono stati osservati nei pazienti trattati con Cimzia (valore nominale di $p < 0,01$). Dei 273 pazienti inizialmente randomizzati a Cimzia 200 mg ogni 2 settimane e a Cimzia 400 mg ogni 4 settimane, 237 (86,8%) erano ancora in trattamento alla settimana 48. Dei 138 pazienti randomizzati a Cimzia 200 mg ogni 2 settimane, 92, 68 e 48 pazienti hanno avuto rispettivamente una risposta ACR20/50/70. Dei 135 pazienti randomizzati a Cimzia 400 mg ogni 4 settimane, 89, 62 e 41 pazienti hanno avuto rispettivamente una risposta ACR 20/50/70. I pazienti trattati con Cimzia hanno avuto anche miglioramenti significativi nei tassi di risposta ACR50 e ACR70. I principali risultati di efficacia derivanti dallo studio clinico PsA001 sono mostrati nella tabella 7.

Tabella :7. Risultati principali di efficacia nello studio clinico PsA001 (percentuale di pazienti)

Risposta	Placebo N=136	Cimzia^(a) 200 mg ogni 2 settimane N=138	Cimzia^(b) 400 mg ogni 4 settimane N=135
ACR20			
Settimana 12	24%	58% **	52% **
Settimana 24	24%	64% **	56% **
ACR50			
Settimana 12	11%	36% **	33% **
Settimana 24	13%	44% **	40% **
ACR70			
Settimana 12	3%	25% **	13% *
Settimana 24	4%	28% **	24% **
Risposta	Placebo N=86	Cimzia^(a) 200 mg ogni 2 settimane N=90	Cimzia^(b) 400 mg ogni 4 settimane N=76
PASI 75^(c)			
Settimana 12	14%	47% ***	47% ***
Settimana 24	15%	62% ***	61% ***
Settimana 48	N/A	67%	62%

- (a) Cimzia somministrato ogni 2 settimane preceduto da una dose di carico di 400 mg alle settimane 0, 2 e 4
(b) Cimzia somministrato ogni 4 settimane preceduto da una dose di carico di 400 mg alle settimane 0, 2 e 4
(c) Nei soggetti con almeno il 3% di BSA (*Body Surface Area*) con psoriasi al basale
* $p < 0,01$, Cimzia vs placebo
** $p < 0,001$, Cimzia vs placebo
*** $p < 0,001$ (nominale), Cimzia vs placebo

I risultati derivano dall'insieme randomizzato. Differenza di trattamento: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (e corrispondente al 95% IC e valore di p) sono stimati utilizzando errori standard asintotici del test di Wald standard a due code. L'imputazione dei pazienti che non rispondono alla terapia (*Non Responder Imputation*, NRI) viene utilizzata per i pazienti che sono usciti dalla terapia o per quelli per i quali non ci sono dati.

Risposta radiografica

Nello studio clinico PsA001 l'inibizione della progressione del danno strutturale è stata valutata radiograficamente ed espressa come variazione del mTSS e dei suoi componenti, il punteggio di erosione (*Erosion Score*, ES) e il punteggio di assottigliamento dello spazio articolare (*Joint space narrowing*, JSN) alla settimana 24, in confronto con il basale. Il punteggio mTSS è stato modificato per l'artrite psoriasica con l'aggiunta delle articolazioni interfalangee distali della mano. Il trattamento con Cimzia ha inibito la progressione radiografica in confronto con il trattamento con placebo alla settimana 24 come misurato dalla variazione rispetto al basale nel punteggio mTSS totale (il punteggio medio LS [\pm ES] è stato 0,28 [\pm 0,07] nel gruppo placebo confrontato con 0,06 [\pm 0,06] in tutti i gruppi di dose di Cimzia; $p=0,007$). L'inibizione della progressione radiografica è stata mantenuta con il trattamento con Cimzia fino alla settimana 48 nel sottogruppo di pazienti a più alto rischio di progressione radiografica (pazienti con un punteggio mTSS al basale >6).

Risposta in termini di funzionalità fisica ed esiti relativi allo stato di salute

Nello studio clinico PsA001 i pazienti trattati con Cimzia, rispetto a quelli trattati con placebo, hanno riportato miglioramenti significativi della funzionalità fisica secondo la valutazione effettuata tramite il questionario di valutazione dello stato di salute – indice di disabilità (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index*, HAQ-DI), del dolore secondo la valutazione effettuata tramite la valutazione del paziente del dolore dell'artrite (*Patient Assessment of Arthritis Pain*, PAAP) e della stanchezza (affaticamento) come riportato dalla scala di valutazione della stanchezza (*Fatigue Assessment Scale*, FAS). I pazienti trattati con Cimzia, rispetto al placebo, hanno riportato miglioramenti significativi della qualità della vita correlata allo stato di salute secondo la valutazione della qualità della vita dell'artrite psoriasica (*psoriatic arthritis QoL*, PsAQoL) e delle componenti mentali e fisiche (*SF-36 Physical and Mental Components*) e della produttività lavorativa ed in ambito domestico, correlata all'artrite psoriasica, secondo la valutazione della produttività lavorativa (*Work Productivity Survey*). Questi miglioramenti si sono mantenuti fino alla settimana 48.

Immunogenicità

Artrite reumatoide

La percentuale globale di pazienti con anticorpi verso Cimzia riscontrabili in almeno un'occasione è stata del 9,6% negli studi controllati con placebo nell'artrite reumatoide. Approssimativamente un terzo dei pazienti anticorpo-positivi presentava anticorpi con attività neutralizzante *in vitro*. I pazienti concomitantemente trattati con farmaci immunosoppressori (MTX) manifestavano una minore velocità di sviluppo degli anticorpi rispetto ai pazienti che non assumevano immunosoppressori al basale. La formazione di anticorpi è stata associata ad una minore concentrazione plasmatica e, in alcuni pazienti, ad una ridotta efficacia del farmaco.

Un modello farmacodinamico basato sui dati degli studi clinici di fase III prevede che circa il 15% dei pazienti sviluppi anticorpi in 6 mesi di trattamento al regime posologico raccomandato (200 mg ogni due settimane successivamente ad una dose di carico), senza co-somministrazione di metotressato. Questo numero diminuisce con l'incremento della dose concomitante di metotressato. Questi dati sono ragionevolmente in linea con i dati osservati.

I dati riflettono la percentuale di pazienti i cui test sono risultati positivi per gli anticorpi verso Cimzia in un test ELISA, e sono altamente dipendenti dalla sensibilità e specificità del test. Inoltre, l'incidenza di anticorpi osservata in un test può essere influenzata da diversi fattori fra i quali la gestione del campione, il tempo di raccolta del campione, trattamenti farmacologici concomitanti e patologie sottostanti. Per queste ragioni il confronto fra l'incidenza di anticorpi verso Cimzia con l'incidenza di anticorpi verso altri antagonisti del TNF non è appropriato.

Spondiloartrite assiale

Nello studio clinico di fase III controllato verso placebo condotto in pazienti con spondiloartrite assiale, la percentuale totale di pazienti con anticorpi per Cimzia rilevabili in almeno un'occasione fino alla settimana 24 è stata del 4,4%. La formazione di anticorpi è stata associata ad una più bassa concentrazione plasmatica del medicinale.

Artrite psoriasica

Nello studio di fase III controllato verso placebo condotto in pazienti con artrite psoriasica, la percentuale complessiva di pazienti con anticorpi verso Cimzia rilevabili in almeno un'occasione fino alla settimana 24 è stata dell'11,7%. La formazione di anticorpi è stata associata ad una concentrazione plasmatica del medicinale più bassa. In questo studio, il numero di pazienti con anticorpi per Cimzia era insufficiente per effettuare una valutazione valida dell'impatto della formazione di anticorpi sull'efficacia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le concentrazioni plasmatiche di certolizumab pegol sono ampiamente proporzionali alla dose. La farmacocinetica osservata nei pazienti con artrite reumatoide è stata coerente con quella osservata in soggetti sani.

Assorbimento

In seguito alla somministrazione sottocutanea, il picco della concentrazione plasmatica di certolizumab pegol è stato raggiunto fra 54 e 171 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità (F) di certolizumab pegol è approssimativamente del 80% (intervallo da 76% a 88%) in seguito a somministrazione sottocutanea, se confrontata con la somministrazione endovenosa.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione (V/F) è stato stimato in 8,01 l in un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con artrite reumatoide.

Biotrasformazione ed eliminazione

La PEGilazione, ovvero il legame covalente di polimeri di PEG ai peptidi, rallenta l'eliminazione di questi prodotti dalla circolazione tramite una varietà di meccanismi, tra cui la diminuzione della clearance renale, la riduzione della proteolisi e la riduzione dell'immunogenicità. Certolizumab pegol è un frammento Fab' di anticorpo coniugato con PEG al fine di prolungare l'emivita plasmatica terminale di eliminazione del Fab' fino ad un valore comparabile con quello di un anticorpo intero. L'emivita terminale di eliminazione ($t_{1/2}$) è stata di approssimativamente 14 giorni per tutti i dosaggi studiati.

La clearance in seguito alla somministrazione sottocutanea è stata stimata essere 21,0 ml/h in un'analisi farmacocinetica di popolazione, effettuata in pazienti con artrite reumatoide, con una variabilità interindividuale del 30,8% (CV) e una variabilità tra eventi del 22%. La presenza di anticorpi contro certolizumab pegol ha prodotto un aumento della clearance di approssimativamente

tre volte. In pazienti con artrite reumatoide che pesano 40 kg e 120 kg, la clearance è rispettivamente del 29% inferiore e del 38% superiore rispetto ad un individuo di 70 kg.

Il frammento Fab' contiene composti proteici ed è prevedibilmente degradato a peptidi ed aminoacidi mediante proteolisi. La componente de-coniugata del PEG è rapidamente eliminata dal plasma ed è escreta a livello renale in misura non nota.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Non sono stati condotti specifici studi clinici per valutare l'effetto dell'insufficienza renale sulla farmacocinetica di certolizumab pegol o della sua porzione PEG. Tuttavia, analisi farmacocinetiche di popolazione in soggetti con insufficienza renale lieve non hanno mostrato effetti sulla clearance della creatinina. Vi sono dati insufficienti per fornire una raccomandazione di dosaggio nell'insufficienza renale moderata e grave. La farmacocinetica della frazione PEG di certolizumab pegol è ritenuta essere dipendente dalla funzione renale, ma non è stata valutata in pazienti con insufficienza renale.

Insufficienza epatica

Non sono stati condotti specifici studi clinici per valutare l'effetto dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di certolizumab pegol.

Anziani (≥ 65 anni)

Non sono stati condotti specifici studi clinici in soggetti anziani. Tuttavia, non è stato osservato alcun effetto dell'età in un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con artrite reumatoide in cui 78 soggetti (13,2% della popolazione) erano di età pari o superiore a 65 anni e il più anziano aveva 83 anni.

Sesso

Non vi è stato alcun effetto del sesso sulla farmacocinetica di certolizumab pegol. Poiché la clearance diminuisce al diminuire del peso corporeo, nelle femmine si può generalmente verificare una maggiore esposizione sistemica a certolizumab pegol.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Sulla base dei dati degli studi clinici di fase II e fase III, è stata stabilita nella popolazione una relazione esposizione-risposta tra la concentrazione media plasmatica di certolizumab pegol durante l'intervallo tra le somministrazioni (C_{avg}) e l'efficacia (definizione di responder ACR 20). La concentrazione tipica C_{avg} che produce metà della probabilità massima di ottenere una risposta ACR20 (EC50) è stata di 17µg/ml (95% CI: 10-23µg/ml).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi pivotal non-clinici di sicurezza sono stati condotti sulla scimmia cynomolgus. Nel ratto e nella scimmia, a dosi superiori a quelle somministrate nell'uomo, l'istopatologia ha rivelato la formazione di vacuoli cellulari, presenti soprattutto nei macrofagi, in un certo numero di organi (linfonodi, siti di iniezione, milza, surrene, utero, cervice, plesso corioideo cerebrale e cellule epiteliali del plesso corioideo). E' probabile che questo fenomeno sia stato causato dalla ricaptazione cellulare della porzione PEG. Studi di funzionalità *in vitro* su macrofagi umani con formazione di vacuoli hanno indicato che tutte le funzioni testate venivano mantenute. Studi sui ratti hanno indicato che più del 90% del PEG somministrato era eliminato in 3 mesi in seguito alla somministrazione di una dose singola, utilizzando le urine come principale via di escrezione.

Certolizumab pegol non dà luogo a reazioni crociate con TNF di roditori. Di conseguenza, gli studi di tossicologia riproduttiva sono stati condotti con un reagente omologo che riconoscesse il TNF di ratto. Il valore di questi dati per la valutazione del rischio nell'uomo potrebbe essere limitato. In seguito a soppressione prolungata del TNF α , ottenuta utilizzando un frammento Fab' PEGilato (cTN3 PF) di roditore, diretto contro il TNF α di ratto, non sono stati osservati eventi avversi sul benessere materno, sulla fertilità femminile o sugli indici riproduttivi embrio-fetali, peri- e post-natali nel ratto. Nei ratti

maschi sono state osservate una ridotta motilità spermatica e una tendenza alla diminuzione della conta spermatica.

Studi di distribuzione hanno dimostrato che il trasferimento di cTN3 PF attraverso la placenta ed il latte materno al feto e alla circolazione neonatale è trascurabile. I dati provenienti da un modello *in vitro* umano di trasferimento placentare a circuito chiuso suggeriscono un basso o trascurabile trasferimento al compartimento fetale (vedere paragrafo 4.6).

Nessun effetto mutageno o clastogeno è stato dimostrato negli studi pre-clinici. Non sono stati condotti studi di carcinogenesi con Cimzia.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).
Non congelare.
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita da un ml (vetro di tipo I) con un tappo a stantuffo (gomma bromobutilica), contenente 200 mg di certolizumab pegol.
Nessuno dei componenti della siringa contiene lattice.
Confezione da 2 siringhe e 2 salviettine imbevute di alcool, e confezione multipla contenente 6 (3 confezioni da 2) siringhe preriempite e 6 (3 confezioni da 2) salviettine imbevute di alcool.
Confezione da 2 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago e 2 salviettine imbevute di alcool (esclusivamente per l'uso da parte degli operatori sanitari).
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale è esclusivamente monouso.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.
Istruzioni esaurienti per la preparazione e la somministrazione di Cimzia in siringa preriempita sono fornite nel foglio illustrativo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01 Ottobre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austria

Lonza Biopharma AG
Lonzastraße
CH-3930 Visp
Svizzera

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di Gestione del Rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato annualmente fino al rinnovo.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurare che, prima della commercializzazione, venga fornito a tutti i medici che si prevede che prescrivano/utilizzino Cimzia un pacchetto informativo per il medico, contenente quanto segue:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Le Informazioni per il Medico
- La Scheda di Allerta per il Paziente

Le informazioni per il medico devono contenere i seguenti messaggi chiave:

- Il rischio di infezioni gravi, incluse le infezioni opportunistiche batteriche, virali e fungine in pazienti trattati con Cimzia,
- La necessità di esaminare i pazienti per la tubercolosi, sia attiva che inattiva, prima di iniziare il trattamento, includendo l'utilizzo di appropriati esami di screening,
- La controindicazione di Cimzia in pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca da moderata a grave (NYHA III/IV) ed il potenziale rischio che l'insufficienza cardiaca congestizia venga peggiorata da Cimzia,
- Il rischio di reazioni acute correlate all'iniezione e di gravi reazioni di ipersensibilità sistemiche ritardate, la necessità di istruire i pazienti sulle tecniche di somministrazione, ed istruzioni per gli operatori sanitari su come comunicare errori di somministrazione,
- Il ruolo e l'utilizzo della Scheda di Allerta per il Paziente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio di cartone (per confezioni da 2 siringhe preriempite e 2 salviettine imbevute di alcool)
EU/1/09/544/001

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cimzia 200 mg soluzione iniettabile
certolizumab pegol

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una siringa preriempita contiene 200 mg di certolizumab pegol in un ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Sodio acetato, sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

- Soluzione iniettabile
- 2 siringhe pre-riempite monouso
- 2 salviettine imbevute di alcool

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/544/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Cimzia 200 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Confezione multipla da 6 (3 confezioni da 2 siringhe preriempite e 2 salviettine imbevute di alcool)

EU/1/09/544/002

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cimzia 200 mg soluzione iniettabile
certolizumab pegol

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una siringa preriempita contiene 200 mg di certolizumab pegol in un ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Sodio acetato, sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

- Soluzione iniettabile
- Confezione multipla: 6 (3 confezioni da 2) siringhe preriempite e 6 (3 confezioni da 2) salviettine imbevute di alcool.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/544/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Cimzia 200 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**Astuccio di cartone (per confezioni da 2 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago e 2 salviettine imbevute di alcool)
EU/1/09/544/003**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cimzia 200 mg soluzione iniettabile
certolizumab pegol

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una siringa preriempita contiene 200 mg di certolizumab pegol in un ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Sodio acetato, sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

- Soluzione iniettabile
- 2 siringhe preriempite monouso con dispositivo di protezione dell'ago
- 2 salviettine imbevute di alcool

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo per gli operatori sanitari.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgio

12. NUMERO(D) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/544/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO

Astuccio intermedio all'interno della confezione multipla (2 siringhe preriempite e 2 salviettine imbevute di alcool)

EU/1/09/544/002

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cimzia 200 mg soluzione iniettabile
certolizumab pegol

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una siringa preriempita contiene 200 mg di certolizumab pegol in un ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Sodio acetato, sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

- Soluzione iniettabile
- 2 siringhe preriempite e 2 salviettine imbevute di alcool. Il componente di una confezione multipla non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/544/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Cimzia 200 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

ETICHETTA DEL VASSOIO
EU/1/09/544/003

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cimzia 200 mg soluzione iniettabile
certolizumab pegol

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA
EU/1/09/544/001-003

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Cimzia 200 mg
iniettabile
certolizumab pegol
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Cimzia 200 mg soluzione iniettabile certolizumab pegol

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Cimzia e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Cimzia
3. Come prendere Cimzia
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cimzia
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Il medico le fornirà anche una Scheda di Allerta per il Paziente, che contiene importanti informazioni sulla sicurezza, che lei deve conoscere prima che le venga somministrato Cimzia e durante il trattamento con Cimzia. Porti sempre con sé questa Scheda di Allerta per il Paziente.

1. Che cos'è Cimzia e a cosa serve

Cimzia contiene il principio attivo certolizumab pegol, un frammento di anticorpo umano. Gli anticorpi sono proteine che riconoscono specificamente e legano altre proteine. Cimzia si lega a una specifica proteina chiamata fattore di necrosi tumorale α (TNF α). Di conseguenza, questo TNF α viene bloccato da Cimzia e questo riduce l'infiammazione nell'artrite reumatoide, nella spondiloartrite assiale e nell'artrite psoriasica. I medicinali che si legano al TNF α vengono anche chiamati bloccanti del TNF.

Cimzia è utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide di grado da moderato a grave, della spondiloartrite assiale attiva (che comprende la spondilite anchilosante [SA] e la spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante) e dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti, quando altri medicinali falliscano nel controllare i sintomi. Cimzia è normalmente utilizzato insieme ad un altro medicinale chiamato metotressato. Se il medico ritiene che il metotressato sia inappropriato, Cimzia può essere dato da solo.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Cimzia

NON prenda Cimzia

- Se è **ALLERGICO** (ipersensibile) a certolizumab pegol o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se ha un'infezione grave, inclusa la **TUBERCOLOSI** attiva (TB).
- Se ha un'**INSUFFICIENZA CARDIACA** da moderata a grave. Dica al medico se ha o ha avuto una grave malattia cardiaca (del cuore).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Cimzia.

Prima del trattamento con Cimzia, dica al medico se una qualsiasi delle seguenti condizioni la riguarda:

Reazioni allergiche

- Se sviluppa **REAZIONI ALLERGICHE** quali oppressione al petto, respiro con sibili, capogiro, gonfiore o eruzione cutanea, interrompa l'uso di Cimzia e contatti il medico **IMMEDIATAMENTE**. Alcune di queste reazioni possono verificarsi dopo la prima somministrazione di Cimzia.

Infezioni

- Se ha avuto precedenti episodi di **INFEZIONI RICORRENTI o OPPORTUNISTICHE** o altre condizioni che aumentino il rischio di infezioni (come ad esempio il trattamento con farmaci immunosoppressori, che sono medicinali che possono diminuire la sua capacità di combattere le infezioni).
- Se ha un'infezione, o se sviluppa sintomi quali febbre, piaghe, stanchezza o problemi dentali. Lei potrebbe sviluppare un'infezione più facilmente durante il trattamento con Cimzia, incluse infezioni gravi o, in rari casi, infezioni che la possono mettere in pericolo di vita.
- Casi di **TUBERCOLOSI (TB)** sono stati segnalati in pazienti trattati con Cimzia; il medico valuterà attentamente eventuali segni e sintomi di tubercolosi prima di cominciare il trattamento con Cimzia. Ciò comprenderà un'accurata anamnesi (raccolta di informazioni della sua storia clinica), una radiografia del torace e un test della tubercolina. L'effettuazione di questi test deve essere annotata sulla sua Scheda di Allerta per il Paziente. Qualora venisse diagnosticata una tubercolosi latente (inattiva), le si potrà chiedere di sottoporsi ad un adeguato trattamento anti-tubercolare prima di cominciare il trattamento con Cimzia. E' molto importante che lei dica al medico se ha mai avuto la tubercolosi, o se è stato a stretto contatto con qualcuno che ha avuto la tubercolosi. Se durante o dopo la terapia con Cimzia dovessero comparire sintomi di tubercolosi (tosse persistente, perdita di peso, svogliatezza, febbricola) o di qualsiasi altra infezione, deve contattare immediatamente il medico.
- Se lei è a rischio, o è portatore, o ha un'infezione attiva da **VIRUS DELL'EPATITE B (HBV)**, l'uso di Cimzia potrebbe aumentare il rischio di riattivazione del virus HBV in soggetti portatori di questo virus. Se ciò accade, deve interrompere l'uso di Cimzia. Il medico deve valutare se ha il virus dell'epatite B prima di iniziare il trattamento con Cimzia.

Insufficienza cardiaca

- Se soffre di una lieve **INSUFFICIENZA CARDIACA** ed è in trattamento con Cimzia, la sua insufficienza cardiaca deve essere monitorata attentamente da parte del medico. E' importante che lei dica al medico se ha avuto o ha una malattia cardiaca grave. Se lei sviluppa una nuova insufficienza cardiaca o se peggiorano i sintomi di un'insufficienza cardiaca esistente (ad es. mancanza del respiro o gonfiore ai piedi), deve contattare immediatamente il medico, il quale potrebbe decidere di interrompere il trattamento con Cimzia.

Cancro

- Non è comune, ma sono stati riportati casi di alcuni tipi di **CANCRO** in pazienti trattati con Cimzia o altri bloccanti del TNF. Persone con un'artrite reumatoide più grave e che soffrono della malattia da lungo tempo possono correre un rischio mediamente più alto di sviluppare un tipo di cancro che colpisce il sistema linfatico, detto linfoma. Se assume Cimzia il rischio di sviluppare linfomi o altri tipi di cancro potrebbe aumentare. Inoltre, sono stati osservati casi non comuni di tumori della pelle non-melanoma in pazienti che assumono Cimzia. Dica al medico se durante o dopo il trattamento con Cimzia compaiono nuove lesioni della pelle o se lesioni della pelle già esistenti cambiano aspetto. Pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) o che siano forti fumatori potrebbero essere a maggior rischio di sviluppare un cancro in seguito ad assunzione di Cimzia. Se è affetto da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) o è un forte fumatore deve discutere con il medico l'opportunità di iniziare un trattamento con un bloccante del TNF.
- Nei bambini e negli adolescenti che assumevano bloccanti del TNF ci sono stati casi di cancro, inclusi tipi non comuni, che talvolta sono stati fatali (vedere più sotto "Bambini e adolescenti").

Altre malattie

- Se soffre di una malattia del sistema nervoso, come ad esempio la sclerosi multipla, il medico deciderà se lei deve usare Cimzia.
- In alcuni pazienti l'organismo potrebbe non riuscire a produrre un numero sufficiente di cellule del sangue, che aiutano l'organismo a combattere le infezioni o a bloccare il sanguinamento. Se sviluppa una febbre persistente, lividi o se sanguina facilmente o ha un colorito molto pallido, contatti immediatamente il medico. Il medico potrebbe decidere di interrompere il trattamento con Cimzia.
- Non è comune, ma possono comparire sintomi di una malattia detta lupus (ad es. eruzione cutanea persistente, febbre, dolore articolare e stanchezza). Se accusa questi sintomi, contatti il medico. Il medico potrebbe decidere di interrompere il trattamento con Cimzia.

Vaccinazioni

- Si rivolga al medico se è stato vaccinato o se deve ricevere una vaccinazione. Non le devono essere somministrati alcuni tipi di vaccini (vivi) mentre è in trattamento con Cimzia.
- Alcuni vaccini possono causare infezioni. Se ha assunto Cimzia mentre era in gravidanza il suo bambino può essere a più alto rischio di contrarre un' infezione fino a circa cinque mesi dopo l'ultima dose assunta durante la gravidanza. E' importante che informi i medici del suo bambino e gli altri operatori sanitari in merito all'uso di Cimzia così che possano decidere quando il suo bambino debba essere sottoposto a vaccinazione.

Interventi o procedure odontoiatriche (ai denti)

- Si rivolga al medico se è in procinto di sottoporsi a qualsiasi intervento o procedura odontoiatrica (ai denti). Dica al chirurgo o al dentista che svolgerà l'intervento che lei è in trattamento con Cimzia mostrando la sua Scheda di Allerta per il Paziente.

Bambini e adolescenti

Cimzia non è raccomandato per l'uso nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni.

Altri medicinali e Cimzia

NON deve assumere Cimzia se sta usando uno dei seguenti medicinali utilizzati per il trattamento dell'artrite reumatoide:

- anakinra
- abatacept

Qualora abbia domande, si rivolga al medico.

Cimzia può essere assunto insieme a:

- metotressato
- corticosteroidi, o
- medicinali per il dolore inclusi antiinfiammatori non-steroidi (chiamati anche FANS).

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non c'è esperienza con Cimzia nelle donne in stato di gravidanza. Di conseguenza, l'uso di Cimzia non è raccomandato durante la gravidanza. Le donne in età fertile devono adottare opportune misure contraccettive mentre utilizzano Cimzia e per almeno 5 mesi dopo l'ultima somministrazione di Cimzia.

Se ha assunto Cimzia durante la gravidanza il suo bambino può essere a più alto rischio di contrarre un'infezione. E' importante che informi i medici del suo bambino e gli altri operatori sanitari in merito al suo uso di Cimzia così che possano decidere quando il suo bambino debba essere sottoposto a vaccinazione

Non è noto se Cimzia passi nel latte materno. Deve rivolgersi al medico prima di allattare durante il trattamento con Cimzia.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Cimzia può avere una lieve influenza sulla sua capacità di guidare e di utilizzare macchinari. Capogiri (inclusa la sensazione di giramento della stanza, visione offuscata e stanchezza) possono verificarsi dopo che ha assunto Cimzia.

Cimzia contiene sodio acetato e sodio cloruro

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) ogni 400 mg, cioè è sostanzialmente "privo di sodio".

3. Come prendere Cimzia

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Artrite reumatoide

La **dose iniziale** per gli adulti con artrite reumatoide è di 400 mg somministrati alle **settimane 0, 2 e 4**. A ciò segue una **dose di mantenimento** di 200 mg ogni due settimane. Se risponde al trattamento, il medico potrebbe prescriverle una dose di **mantenimento alternativa** di 400 mg ogni 4 settimane. La terapia con metotressato viene continuata mentre si utilizza Cimzia. Se il medico dovesse valutare non appropriato il trattamento con metotressato, Cimzia può essere somministrato da solo.

Spondiloartrite assiale

La **dose iniziale** per gli adulti con spondiloartrite assiale è di 400 mg somministrati alle **settimane 0, 2 e 4**. A ciò segue una **dose di mantenimento** di 200 mg ogni 2 settimane (a partire dalla settimana 6) oppure di 400 mg ogni 4 settimane (a partire dalla settimana 8), secondo le istruzioni del medico.

Artrite psoriasica

La **dose iniziale** per gli adulti con artrite psoriasica è di 400 mg somministrati alle **settimane 0, 2 e 4**. A ciò segue una **dose di mantenimento** di 200 mg ogni due settimane. Se risponde al trattamento, il medico potrebbe prescriverle una dose di **mantenimento alternativa** di 400 mg ogni 4 settimane. La terapia con metotressato viene continuata mentre si utilizza Cimzia. Se il medico dovesse valutare non appropriato il trattamento con metotressato, Cimzia può essere somministrato da solo.

Cimzia le verrà normalmente somministrato da un medico specialista o da un operatore sanitario qualificato. Cimzia le verrà somministrato come iniezione singola (dose da 200 mg) o mediante due iniezioni (dose da 400 mg) sotto la pelle (uso sottocutaneo, abbreviazione: s.c.). Normalmente l'iniezione viene effettuata nella pancia o nella coscia.

Istruzioni per preparare ed effettuare un'iniezione di Cimzia

Dopo un adeguato addestramento, il medico potrebbe anche permetterle di autoiniettarsi Cimzia. Legga le istruzioni su come iniettare Cimzia riportate alla fine di questo foglio.

Se il medico le ha permesso di autoiniettarsi Cimzia, deve incontrarlo di nuovo prima della 7^a dose per permettergli di valutare se Cimzia sta avendo effetto su di lei o se deve essere preso in considerazione un altro trattamento.

Se prende più Cimzia di quanto deve

Se il medico le ha permesso di autoiniettarsi Cimzia e lei accidentalmente se lo somministra con una frequenza superiore a quella prescritta, informi il medico. Porti sempre con sé la Scheda di Allerta per il Paziente e la confezione esterna di Cimzia, anche se dovesse essere vuota.

Se dimentica di prendere Cimzia

Se il medico le ha permesso di autoiniettarsi Cimzia e lei accidentalmente dimentica di iniettarselo, deve iniettarsi la successiva dose di Cimzia appena se ne ricorda. In seguito, si inietti le dosi successive come le è stato indicato inizialmente.

Se interrompe il trattamento con Cimzia

Non smetta di utilizzare Cimzia senza aver parlato prima con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Cimzia, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti **IMMEDIATAMENTE** il medico se manifesta uno qualunque dei seguenti effetti indesiderati:

- eruzione cutanea grave, pomfi o altri segni di reazione allergica (orticaria)
- gonfiore al viso, alle mani, ai piedi (angioedema)
- difficoltà a respirare, ad inghiottire (questi sintomi possono avere diverse cause)
- respiro corto sotto sforzo o a riposo (stando distesi) o gonfiore ai piedi (insufficienza cardiaca)
- sintomi di disturbi del sangue come febbre persistente, lividi, sanguinamento, pallore (pancitopenia, anemia, bassa conta piastrinica, bassa conta delle cellule bianche del sangue)

Contatti **PRIMA POSSIBILE** il medico se manifesta uno qualunque dei seguenti effetti indesiderati:

- segni di infezione come febbre, malessere, ferite, problemi dentali, bruciore nell'urinare;
- sensazione di debolezza o di stanchezza
- tosse
- formicolio
- intorpidimento
- visione sdoppiata
- debolezza delle braccia o delle gambe
- gonfiore o piaga aperta che non guarisce

I sintomi descritti sopra possono essere causati da alcuni degli effetti indesiderati elencati di seguito, che sono stati osservati durante l'uso di Cimzia:

Comune: può interessare fino a 1 paziente su 10

- infezioni batteriche in qualsiasi sito (formazione di pus)
- infezioni virali (compreso raffreddore, fuoco di Sant'Antonio e influenza)
- febbre
- ipertensione (pressione del sangue alta)
- eruzione cutanea o prurito
- mal di testa (compresa emicrania)
- alterazioni sensoriali come intorpidimento, formicolio, sensazione di bruciore

- sensazione di debolezza e di malessere generale
- dolore
- alterazioni del sangue
- problemi al fegato
- reazioni in sede di iniezione
- nausea

Non comune: può interessare fino a 1 paziente su 100

- reazioni allergiche incluse rinite allergica e allergie al farmaco (incluso shock anafilattico)
- tumori del sangue e del sistema linfatico come linfoma e leucemia
- tumori solidi
- tumori della pelle, forme pre-cancerose
- tumori benigni non-cancerosi e cisti (inclusi quelli della pelle)
- problemi cardiaci (al cuore) inclusi indebolimento del muscolo cardiaco, insufficienza cardiaca, attacco di cuore, fastidio al torace o senso di oppressione al torace (al petto), anormalità del ritmo cardiaco incluse irregolarità del battito
- edema (gonfiore al viso o alle gambe)
- sintomi del lupus (malattia del tessuto immunitario/connettivo) (dolore articolare, eruzione cutanea, fotosensibilità e febbre)
- infiammazione dei vasi sanguigni
- sepsi (infezione grave che può portare a danno d'organo, shock o morte)
- tubercolosi
- infezioni fungine (si verificano quando la capacità di difendersi dalle infezioni è diminuita)
- disturbi respiratori e infiammazione (inclusa asma, respiro corto, tosse, congestione sinusale, pleurite, difficoltà a respirare)
- problemi allo stomaco inclusi accumulo di liquidi nell'addome, ulcere (incluse ulcere orali), perforazione, distensione, infiammazione, bruciore di stomaco, disturbo di stomaco, secchezza della bocca
- problemi della bile
- problemi muscolari, incluso aumento degli enzimi muscolari
- alterazioni dei livelli di diversi sali nel sangue
- alterazioni dei livelli di colesterolo e lipidi nel sangue
- formazione di coaguli sanguigni nelle vene o nei polmoni
- sanguinamenti o lividi
- alterazione del numero di cellule del sangue, inclusa bassa conta dei globuli rossi (anemia), bassa conta piastrinica, aumentata conta piastrinica
- linfonodi ingrossati
- sintomi simil-influenzali, brividi, alterata percezione della temperatura, sudorazioni notturne, vampate
- ansia e disturbi dell'umore come depressione, disturbi dell'appetito, cambiamento di peso
- ronzio nelle orecchie
- vertigini (capogiri)
- sensazione di svenimento, inclusa perdita di conoscenza
- alterazioni sensoriali alle estremità inclusi intorpidimento, sensazione di formicolio, sensazione di bruciore, capogiri, tremori

- disturbi cutanei come nuova insorgenza o peggioramento della psoriasi, disturbi delle ghiandole sudoripare, ulcere, fotosensibilità, acne, perdita di capelli, depigmentazione (scolorimento), distacco delle unghie, secchezza della pelle e ferite
- alterazione del processo di cicatrizzazione
- problemi renali e urinari inclusa riduzione della funzione renale, sangue nelle urine e disturbi urinari
- disturbi del ciclo mestruale inclusa mancanza di sanguinamento o sanguinamento abbondante o irregolare
- disturbi alla mammella
- infiammazione dell'occhio e della palpebra, disturbi della vista, problemi con la lacrimazione
- prurito
- prolungamento dei tempi nei test di coagulazione

Raro: può interessare fino a 1 paziente su 1000

- cancro gastrointestinale, melanoma
- infiammazione dei polmoni
- ictus, ostruzione nei vasi sanguigni, scarsa circolazione sanguigna che rende le dita dei piedi e delle mani intorpidite e pallide (fenomeno di Raynaud), discolorazione a chiazze violacee della cute, le piccole vene vicino alla superficie della pelle possono diventare visibili.
- milza ingrossata
- formazione di calcoli nella cistifellea
- disturbi immunitari come sarcoidosi (eruzione cutanea, dolore articolare, febbre), malattia del siero, infiammazione del tessuto adiposo, edema angioneurotico (gonfiore delle labbra, della faccia, della gola)
- disturbi della tiroide (gozzo, stanchezza, perdita di peso)
- alterazioni dei livelli ematici di acido urico (aumento)
- tentato suicidio, confusione mentale, delirio
- infiammazione dei nervi acustici, visivi o facciali, diminuzione della coordinazione o dell'equilibrio
- aumentata motilità gastrointestinale
- fistola (canale di comunicazione patologico da un organo ad un altro) (qualunque sede)
- disturbi del cavo orale compreso dolore o gonfiore
- esfoliazione della pelle, formazione di vescicole, alterazioni della struttura del pelo
- disfunzione sessuale
- crisi epilettica

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- sclerosi multipla*
- sindrome di Guillain-Barrè*
- carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle)*

*Questi eventi sono stati correlati a questa classe di medicinali ma l'incidenza con Cimzia non è nota.

Altri effetti indesiderati

Quando Cimzia è stato utilizzato per trattare altre patologie, si sono manifestati i seguenti effetti indesiderati non comuni:

- stenosi gastrointestinale (restringimento di una parte dell'apparato digerente)
- ostruzione gastrointestinale (blocco dell'apparato digerente)

- peggioramento delle condizioni di salute generali
- aborto spontaneo
- azoospermia (mancanza di produzione di spermatozoi).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Cimzia

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla siringa dopo Scad. o EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Cimzia

- Il principio attivo è certolizumab pegol. Ogni siringa preriempita contiene 200 mg di certolizumab pegol in un ml.
- Gli altri componenti sono: sodio acetato, sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili (vedere "Cimzia contiene sodio acetato e sodio cloruro" nella sezione 2).

Descrizione dell'aspetto di Cimzia e contenuto della confezione

Una confezione di Cimzia contiene:

- due siringhe preriempite di soluzione e
- due salviettine imbevute di alcool (per disinfettare la pelle nel sito di iniezione).

Nessuno dei componenti della siringa contiene lattice.

Sono disponibili confezioni da 2 siringhe e 2 salviettine imbevute di alcool e una confezione multipla contenente 6 (3 confezioni da 2) siringhe e 6 (3 confezioni da 2) salviettine imbevute di alcool.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore:

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/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

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 10 234 6800

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/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 Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 10 234 6800

Sverige

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ISTRUZIONI PER PREPARARE E SOMMINISTRARE UN’INIEZIONE DI CIMZIA

Dopo un adeguato addestramento, l’iniezione potrà essere autosomministrata o somministrata da un’altra persona, ad esempio un familiare o un amico. Le seguenti istruzioni spiegano come iniettare Cimzia. Legga le istruzioni attentamente e le segua passo dopo passo. Riceverà istruzioni sulla tecnica di autoiniezione dal medico o da un operatore sanitario qualificato. Non tenti di autoiniettarsi il medicinale fino a quando non sarà sicuro di aver compreso bene come si prepara e come si effettua l’iniezione.

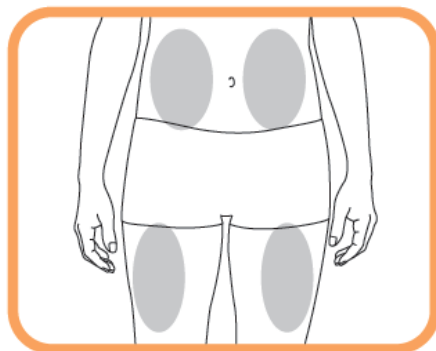
Questa iniezione non deve essere miscelata con altri medicinali nella stessa siringa.

1. Preparazione

- Si lavi le mani con cura.
- Estragga i seguenti elementi dalla confezione di Cimzia e li appoggi su una superficie pulita:
 - Una siringa preriempita
 - Una salviettina imbevuta di alcool
- Controlli la data di scadenza sulla siringa e sulla confezione. Non utilizzi Cimzia oltre la data di scadenza riportata sulla confezione e sulla siringa dopo Scad. o EXP. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno del mese indicato.
- Lasci che la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente. Questo richiederà 30 minuti. Non cerchi di riscaldare la siringa.

2. Scelta e preparazione del sito di iniezione

- Scelga un punto sulla coscia o sulla pancia.

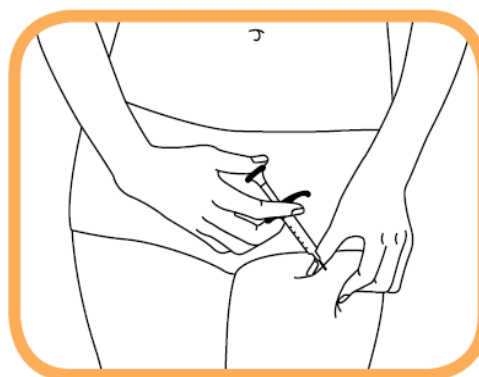
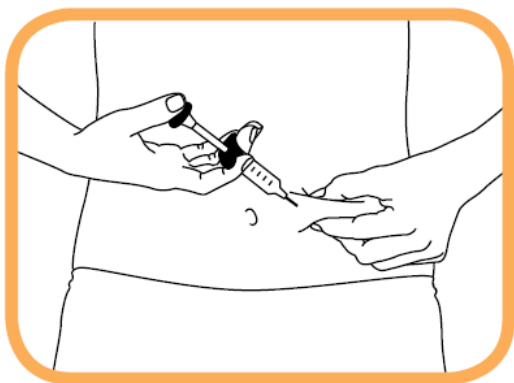


- Ogni nuova iniezione deve essere effettuata in un punto diverso da quello in cui si è effettuata quella precedente.
 - Non inietti in un punto in cui la pelle è arrossata, livida o dura.

- Disinfetti il sito di iniezione con la salviettina imbevuta di alcool effettuando movimenti circolari dall'interno verso l'esterno.
- Non tocchi più questa zona di pelle prima dell'iniezione.

3. Iniezione

- NON agiti la siringa.
- Rimuova il cappuccio dall'ago facendo attenzione a non toccare l'ago e a non farlo entrare in contatto con alcun'altra superficie. Non pieghi l'ago.
- Impugni la siringa con l'ago rivolto verso l'alto.
- Verifichi il medicinale nel corpo della siringa. Non usi la siringa se il medicinale non è da chiaro a giallo chiaro e privo di particelle visibili. E' possibile che noti una bolla d'aria. Questo è normale. Non c'è bisogno di rimuovere le bolle d'aria prima dell'iniezione. Non è pericoloso iniettare per via sottocutanea la soluzione con bolle d'aria
- Stringa leggermente la zona di pelle disinfettata con una mano e la tenga fermamente.



- Con l'altra mano impugni la siringa, formando un angolo di 45° rispetto alla pelle.
- Con un movimento rapido e deciso spinga l'ago completamente sotto la pelle.
- Spinga lo stantuffo per iniettare la soluzione. Possono essere necessari fino a 10 secondi per svuotare la siringa.
- Quando la siringa è vuota, rimuova con attenzione l'ago dalla pelle mantenendo lo stesso angolo con cui l'aveva inserito.
- Lasci la pelle con l'altra mano.
- Usando un pezzo di garza applichi una leggera pressione sul sito di iniezione per qualche secondo. Non strofini. Se necessario, può coprire il sito di iniezione con un piccolo cerotto.

4. Smaltimento dei materiali

- NON deve riutilizzare la siringa o ricoprire l'ago con il cappuccio.
- Subito dopo l'iniezione, getti la siringa usata in un apposito contenitore come le hanno spiegato il medico, l'infermiere o il farmacista.
- Conservi il contenitore lontano dalla portata e dalla vista dei bambini.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Cimzia 200 mg soluzione iniettabile

Siringa preriempita con dispositivo di protezione dell'ago
certolizumab pegol

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Cimzia e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Cimzia
3. Come verrà somministrato Cimzia
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cimzia
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Il medico le fornirà anche una Scheda di Allerta per il Paziente, che contiene importanti informazioni sulla sicurezza, che lei deve conoscere prima che le venga somministrato Cimzia e durante il trattamento con Cimzia. Porti sempre con sé questa Scheda di Allerta per il Paziente.

1. Che cos'è Cimzia e a cosa serve

Cimzia contiene il principio attivo certolizumab pegol, un frammento di anticorpo umano. Gli anticorpi sono proteine che riconoscono specificamente e legano altre proteine. Cimzia si lega a una specifica proteina chiamata fattore di necrosi tumorale α (TNF α). Di conseguenza, questo TNF α viene bloccato da Cimzia e questo riduce l'infiammazione nell'artrite reumatoide, nella spondiloartrite assiale e nell'artrite psoriasica. I medicinali che si legano al TNF α vengono anche chiamati bloccanti del TNF.

Cimzia è utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide di grado da moderato a grave, della spondiloartrite assiale attiva (che comprende la spondilite anchilosante [SA] e la spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante) e dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti, quando altri medicinali falliscano nel controllare i sintomi. Cimzia è normalmente utilizzato insieme ad un altro medicinale chiamato metotressato. Se il medico ritiene che il metotressato sia inappropriato, Cimzia può essere dato da solo.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Cimzia

NON prenda Cimzia

- Se è **ALLERGICO** (ipersensibile) a certolizumab pegol o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se ha un'infezione grave, inclusa la **TUBERCOLOSI** attiva (TB).
- Se ha un'**INSUFFICIENZA CARDIACA** da moderata a grave. Dica al medico se ha o ha avuto una grave malattia cardiaca (del cuore).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Cimzia.

Prima del trattamento con Cimzia, dica al medico se una qualsiasi delle seguenti condizioni la riguarda:

Reazioni allergiche

- Se sviluppa **REAZIONI ALLERGICHE** quali oppressione al petto, respiro con sibili, capogiro, gonfiore o eruzione cutanea, interrompa l'uso di Cimzia e contatti il medico **IMMEDIATAMENTE**. Alcune di queste reazioni possono verificarsi dopo la prima somministrazione di Cimzia.

Infezioni

- Se ha avuto precedenti episodi di **INFEZIONI RICORRENTI o OPPORTUNISTICHE** o altre condizioni che aumentino il rischio di infezioni (come ad esempio il trattamento con farmaci immunosoppressori, che sono medicinali che possono diminuire la sua capacità di combattere le infezioni).
- Se ha un'infezione, o se sviluppa sintomi quali febbre, piaghe, stanchezza o problemi dentali. Lei potrebbe sviluppare un'infezione più facilmente durante il trattamento con Cimzia, incluse infezioni gravi o, in rari casi, infezioni che la possono mettere in pericolo di vita.
- Casi di **TUBERCOLOSI (TB)** sono stati segnalati in pazienti trattati con Cimzia; il medico valuterà attentamente eventuali segni e sintomi di tubercolosi prima di cominciare il trattamento con Cimzia. Ciò comprenderà un'accurata anamnesi (raccolta di informazioni della sua storia clinica), una radiografia del torace e un test della tubercolina. L'effettuazione di questi test deve essere annotata sulla sua Scheda di Allerta per il Paziente. Qualora venisse diagnosticata una tubercolosi latente (inattiva), lei si potrà chiedere di sottoporsi ad un adeguato trattamento anti-tubercolare prima di cominciare il trattamento con Cimzia. E' molto importante che lei dica al medico se ha mai avuto la tubercolosi, o se è stato a stretto contatto con qualcuno che ha avuto la tubercolosi. Se durante o dopo la terapia con Cimzia dovessero comparire sintomi di tubercolosi (tosse persistente, perdita di peso, svogliatezza, febbre) o di qualsiasi altra infezione, deve contattare immediatamente il medico.
- Se lei è a rischio, o è portatore, o ha un'infezione attiva da **VIRUS DELL'EPATITE B (HBV)**, l'uso di Cimzia potrebbe aumentare il rischio di riattivazione del virus HBV in soggetti portatori di questo virus. Se ciò accade, deve interrompere l'uso di Cimzia. Il medico deve valutare se ha il virus dell'epatite B prima di iniziare il trattamento con Cimzia.

Insufficienza cardiaca

- Se soffre di una lieve **INSUFFICIENZA CARDIACA** ed è in trattamento con Cimzia, la sua insufficienza cardiaca deve essere monitorata attentamente da parte del medico. E' importante che lei dica al medico se ha avuto o ha una malattia cardiaca grave. Se lei sviluppa una nuova insufficienza cardiaca o se peggiorano i sintomi di un'insufficienza cardiaca esistente (ad es. mancanza del respiro o gonfiore ai piedi), deve contattare immediatamente il medico, il quale potrebbe decidere di interrompere il trattamento con Cimzia.

Cancro

- Non è comune, ma sono stati riportati casi di alcuni tipi di **CANCRO** in pazienti trattati con Cimzia o altri bloccanti del TNF. Persone con un'artrite reumatoide più grave e che soffrono della malattia da lungo tempo possono correre un rischio mediamente più alto di sviluppare un tipo di cancro che colpisce il sistema linfatico, detto linfoma. Se assume Cimzia il rischio di sviluppare linfomi o altri tipi di cancro potrebbe aumentare. Inoltre, sono stati osservati casi non comuni di tumori della pelle non-melanoma in pazienti che assumono Cimzia. Dica al medico se durante o dopo il trattamento con Cimzia compaiono nuove lesioni della pelle o se lesioni della pelle già esistenti cambiano aspetto. Pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) o che siano forti fumatori potrebbero essere a maggior rischio di sviluppare un cancro in seguito ad assunzione di Cimzia. Se è affetto da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) o è un forte fumatore deve discutere con il medico l'opportunità di iniziare un trattamento con un bloccante del TNF.
- Nei bambini e negli adolescenti che assumevano bloccanti del TNF ci sono stati casi di cancro, inclusi tipi non comuni, che talvolta sono stati fatali (vedere più sotto "Bambini e adolescenti").

Altre malattie

- Se soffre di una malattia del sistema nervoso, come ad esempio la sclerosi multipla, il medico deciderà se lei deve usare Cimzia.
- In alcuni pazienti l'organismo potrebbe non riuscire a produrre un numero sufficiente di cellule del sangue, che aiutano l'organismo a combattere le infezioni o a bloccare il sanguinamento. Se sviluppa una febbre persistente, lividi o se sanguina facilmente o ha un colorito molto pallido, contatti immediatamente il medico. Il medico potrebbe decidere di interrompere il trattamento con Cimzia.
- Non è comune, ma possono comparire sintomi di una malattia detta lupus (ad es. eruzione cutanea persistente, febbre, dolore articolare e stanchezza). Se accusa questi sintomi, contatti il medico. Il medico potrebbe decidere di interrompere il trattamento con Cimzia.

Vaccinazioni

- Si rivolga al medico se è stato vaccinato o se deve ricevere una vaccinazione. Non le devono essere somministrati alcuni tipi di vaccini (vivi) mentre è in trattamento con Cimzia.
- Alcuni vaccini possono causare infezioni. Se ha assunto Cimzia mentre era in gravidanza il suo bambino può essere a più alto rischio di contrarre un' infezione fino a circa cinque mesi dopo l'ultima dose assunta durante la gravidanza. E' importante che informi i medici del suo bambino e gli altri operatori sanitari in merito all'uso di Cimzia così che possano decidere quando il suo bambino debba essere sottoposto a vaccinazione.

Interventi o procedure odontoiatriche (ai denti)

- Si rivolga al medico se è in procinto di sottoporsi a qualsiasi intervento o procedura odontoiatrica (ai denti). Dica al chirurgo o al dentista che svolgerà l'intervento che lei è in trattamento con Cimzia mostrando la sua Scheda di Allerta per il Paziente.

Bambini e adolescenti

Cimzia non è raccomandato per l'uso nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni.

Altri medicinali e Cimzia

NON deve assumere Cimzia se sta usando uno dei seguenti medicinali utilizzati per il trattamento dell'artrite reumatoide:

- anakinra
- abatacept

Qualora abbia domande, si rivolga al medico.

Cimzia può essere assunto insieme a:

- metotressato
- corticosteroidi, o
- medicinali per il dolore inclusi antiinfiammatori non-steroidi (chiamati anche FANS).

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non c'è esperienza con Cimzia nelle donne in stato di gravidanza. Di conseguenza, l'uso di Cimzia non è raccomandato durante la gravidanza. Le donne in età fertile devono adottare opportune misure contraccettive mentre utilizzano Cimzia e per almeno 5 mesi dopo l'ultima somministrazione di Cimzia.

Se ha assunto Cimzia durante la gravidanza il suo bambino può essere a più alto rischio di contrarre un'infezione. E' importante che informi i medici del suo bambino e gli altri operatori sanitari in merito al suo uso di Cimzia così che possano decidere quando il suo bambino debba essere sottoposto a vaccinazione

Non è noto se Cimzia passi nel latte materno. Deve rivolgersi al medico prima di allattare durante il trattamento con Cimzia.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Cimzia può avere una lieve influenza sulla sua capacità di guidare e di utilizzare macchinari. Capogiri (inclusa la sensazione di giramento della stanza, visione offuscata e stanchezza) possono verificarsi dopo che ha assunto Cimzia.

Cimzia contiene sodio acetato e sodio cloruro

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) ogni 400 mg, cioè è sostanzialmente “privo di sodio”.

3. Come verrà somministrato Cimzia

Cimzia le verrà somministrato dal medico o dall'infermiere, in ospedale o in clinica.

Artrite reumatoide

La **dose iniziale** per gli adulti con artrite reumatoide è di 400 mg somministrati alle **settimane 0, 2 e 4**. A ciò segue una **dose di mantenimento** di 200 mg ogni due settimane. Se risponde al trattamento, il medico potrebbe prescriverle una dose di **mantenimento alternativa** di 400 mg ogni 4 settimane. La terapia con metotressato viene continuata mentre si utilizza Cimzia. Se il medico dovesse valutare non appropriato il trattamento con metotressato, Cimzia può essere somministrato da solo.

Spondiloartrite assiale

La **dose iniziale** per gli adulti con spondiloartrite assiale è di 400 mg somministrati alle **settimane 0, 2 e 4**. A ciò segue una **dose di mantenimento** di 200 mg ogni 2 settimane (a partire dalla settimana 6) oppure di 400 mg ogni 4 settimane (a partire dalla settimana 8), secondo le istruzioni del medico.

Artrite psoriasica

La **dose iniziale** per gli adulti con artrite psoriasica è di 400 mg somministrati alle **settimane 0, 2 e 4**. A ciò segue una **dose di mantenimento** di 200 mg ogni due settimane. Se risponde al trattamento, il medico potrebbe prescriverle una dose di **mantenimento alternativa** di 400 mg ogni 4 settimane. La terapia con metotressato viene continuata mentre si utilizza Cimzia. Se il medico dovesse valutare non appropriato il trattamento con metotressato, Cimzia può essere somministrato da solo.

Cimzia le verrà normalmente somministrato da un medico specialista o da un operatore sanitario qualificato. Cimzia le verrà somministrato come iniezione singola (dose da 200 mg) o mediante due iniezioni (dose da 400 mg) sotto la pelle (uso sottocutaneo, abbreviazione: SC). Normalmente l'iniezione viene effettuata nella pancia o nella coscia.

Se le viene somministrato Cimzia più del necessario

Poiché questo medicinale le verrà somministrato dal medico o dall'infermiere, è improbabile che le venga somministrato più del necessario. Porti sempre con sé la Scheda di Allerta per il Paziente.

Se dimentica di prendere Cimzia

Se dimentica o perde l'appuntamento per l'assunzione di Cimzia prenda un altro appuntamento il più presto possibile.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Cimzia, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti **IMMEDIATAMENTE** il medico se manifesta uno qualunque dei seguenti effetti indesiderati:

- eruzione cutanea grave, pomfi o altri segni di reazione allergica (orticaria)
- gonfiore al viso, alle mani, ai piedi (angioedema)
- difficoltà a respirare, ad inghiottire (questi sintomi possono avere diverse cause)
- respiro corto sotto sforzo o a riposo (stando distesi) o gonfiore ai piedi (insufficienza cardiaca)
- sintomi di disturbi del sangue come febbre persistente, lividi, sanguinamento, pallore (pancitopenia, anemia, bassa conta piastrinica, bassa conta delle cellule bianche del sangue)

Contatti **PRIMA POSSIBILE** il medico se manifesta uno qualunque dei seguenti effetti indesiderati:

- segni di infezione come febbre, malessere, ferite, problemi dentali, bruciore nell'urinare
- sensazione di debolezza o di stanchezza
- tosse
- formicolio
- intorpidimento
- visione sdoppiata
- debolezza delle braccia o delle gambe
- gonfiore o piaga aperta che non guarisce

I sintomi descritti sopra possono essere causati da alcuni degli effetti indesiderati elencati di seguito, che sono stati osservati durante l'uso di Cimzia:

Comune: può interessare fino a 1 paziente su 10

- infezioni batteriche in qualsiasi sito (formazione di pus)
- infezioni virali (compreso raffreddore, fuoco di Sant'Antonio e influenza)
- febbre
- ipertensione (pressione del sangue alta)
- eruzione cutanea o prurito
- mal di testa (compresa emicrania)
- alterazioni sensoriali come intorpidimento, formicolio, sensazione di bruciore
- sensazione di debolezza e di malessere generale
- dolore
- alterazioni del sangue
- problemi al fegato
- reazioni in sede di iniezione
- nausea

Non comune: può interessare fino a 1 paziente su 100

- reazioni allergiche incluse rinite allergica e allergie al farmaco (incluso shock anafilattico)
- tumori del sangue e del sistema linfatico come linfoma e leucemia
- tumori solidi
- tumori della pelle, forme pre-cancerose
- tumori benigni non-cancerosi e cisti (inclusi quelli della pelle)
- problemi cardiaci (al cuore) inclusi indebolimento del muscolo cardiaco, insufficienza cardiaca, attacco di cuore, fastidio al torace o senso di oppressione al torace (al petto), anormalità del ritmo cardiaco incluse irregolarità del battito

- edema (gonfiore al viso o alle gambe)
- sintomi del lupus (malattia del tessuto immunitario/connettivo) (dolore articolare, eruzione cutanea, fotosensibilità e febbre)
- infiammazione dei vasi sanguigni
- sepsi (infezione grave che può portare a danno d'organo, shock o morte)
- tubercolosi
- infezioni fungine (si verificano quando la capacità di difendersi dalle infezioni è diminuita)
- disturbi respiratori e infiammazione (inclusa asma, respiro corto, tosse, congestione sinusale, pleurite, difficoltà a respirare)
- problemi allo stomaco inclusi accumulo di liquidi nell'addome, ulcere (incluse ulcere orali), perforazione, distensione, infiammazione, bruciore di stomaco, disturbo di stomaco, secchezza della bocca
- problemi della bile
- problemi muscolari, incluso aumento degli enzimi muscolari
- alterazioni dei livelli di diversi sali nel sangue
- alterazioni dei livelli di colesterolo e lipidi nel sangue
- formazione di coaguli sanguigni nelle vene o nei polmoni
- sanguinamenti o lividi
- alterazione del numero di cellule del sangue, inclusa bassa conta dei globuli rossi (anemia), bassa conta piastrinica, aumentata conta piastrinica
- linfonodi ingrossati
- sintomi simil-influenzali, brividi, alterata percezione della temperatura, sudorazioni notturne, vampate
- ansia e disturbi dell'umore come depressione, disturbi dell'appetito, cambiamento di peso
- ronzio nelle orecchie
- vertigini (capogiri)
- sensazione di svenimento, inclusa perdita di conoscenza
- alterazioni sensoriali alle estremità inclusi intorpidimento, sensazione di formicolio, sensazione di bruciore, capogiri, tremori
- disturbi cutanei come nuova insorgenza o peggioramento della psoriasi, disturbi delle ghiandole sudoripare, ulcere, fotosensibilità, acne, perdita di capelli, depigmentazione (scolorimento), distacco delle unghie, secchezza della pelle e ferite
- alterazione del processo di cicatrizzazione
- problemi renali e urinari inclusa riduzione della funzione renale, sangue nelle urine e disturbi urinari
- disturbi del ciclo mestruale inclusa mancanza di sanguinamento o sanguinamento abbondante o irregolare
- disturbi alla mammella
- infiammazione dell'occhio e della palpebra, disturbi della vista, problemi con la lacrimazione
- prurito
- prolungamento dei tempi nei test di coagulazione

Raro: può interessare fino a 1 paziente su 1000

- cancro gastrointestinale, melanoma
- infiammazione dei polmoni

- ictus, ostruzione nei vasi sanguigni, scarsa circolazione sanguigna che rende le dita dei piedi e delle mani intorpidite e pallide (fenomeno di Raynaud), discolorazione a chiazze violacee della cute, le piccole vene vicino alla superficie della pelle possono diventare visibili.
- milza ingrossata
- formazione di calcoli nella cistifellea
- disturbi immunitari come sarcoidosi (eruzione cutanea, dolore articolare, febbre), malattia del siero, infiammazione del tessuto adiposo, edema angioneurotico (gonfiore delle labbra, della faccia, della gola)
- disturbi della tiroide (gozzo, stanchezza, perdita di peso)
- alterazioni dei livelli ematici di acido urico (aumento)
- tentato suicidio, confusione mentale, delirio
- infiammazione dei nervi acustici, visivi o facciali, diminuzione della coordinazione o dell'equilibrio
- aumentata motilità gastrointestinale
- fistola (canale di comunicazione patologico da un organo ad un altro) (qualunque sede)
- disturbi del cavo orale compreso dolore o gonfiore
- esfoliazione della pelle, formazione di vescicole, alterazioni della struttura del pelo
- disfunzione sessuale
- crisi epilettica

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- sclerosi multipla*
- sindrome di Guillain-Barré*
- carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle)*

*Questi eventi sono stati correlati a questa classe di medicinali ma l'incidenza con Cimzia non è nota.

Altri effetti indesiderati

Quando Cimzia è stato utilizzato per trattare altre patologie, si sono manifestati i seguenti effetti indesiderati non comuni:

- stenosi gastrointestinale (restringimento di una parte dell'apparato digerente)
- ostruzione gastrointestinale (blocco dell'apparato digerente)
- peggioramento delle condizioni di salute generali
- aborto spontaneo
- azoospermia (mancanza di produzione di spermatozoi).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Cimzia

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla siringa dopo Scad. o EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Cimzia

- Il principio attivo è certolizumab pegol. Ogni siringa preriempita contiene 200 mg di certolizumab pegol in un ml.
- Gli altri componenti sono: sodio acetato, sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili (vedere "Cimzia contiene sodio acetato e sodio cloruro" nella sezione 2).

Descrizione dell'aspetto di Cimzia e contenuto della confezione

Una confezione di Cimzia contiene:

- due siringhe preriempite di soluzione con dispositivo di protezione dell'ago e
- due salviettine imbevute di alcool (per disinfettare la pelle nel sito di iniezione).

Nessuno dei componenti della siringa contiene lattice.

Confezione da 2 siringhe e 2 salviettine imbevute di alcool.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore:

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Κύπρος

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

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

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

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

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

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 10 234 6800

Lietuva

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 Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA }

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici ed agli operatori sanitari:

ISTRUZIONI PER PREPARARE E SOMMINISTRARE UN'INIEZIONE DI CIMZIA

Le seguenti istruzioni spiegano come iniettare Cimzia. Legga le istruzioni attentamente e le segua passo dopo passo.

Questa iniezione NON deve essere miscelata con altri medicinali nella stessa siringa.

Viene riportato di seguito uno schema della siringa preriempita con dispositivo di protezione dell'ago

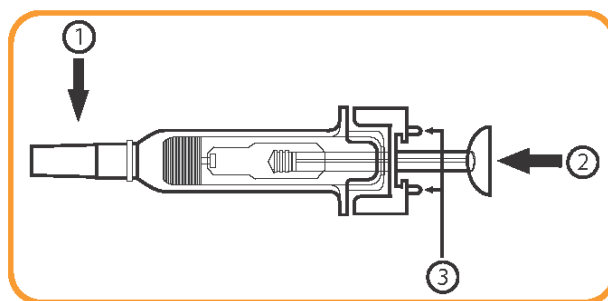


Figura 1

- 1: Cappuccio dell'ago
- 2: Testa dello stantuffo
- 3: Clip di attivazione della protezione dell'ago

Per ciascuna iniezione avrà bisogno di:

- 1 siringa preriempita con dispositivo di protezione dell'ago
- 1 salviettina imbevuta di alcool

1. Preparazione

- Si lavi le mani con cura.
- Tolga la confezione dal frigorifero.
- Controlli la data di scadenza sulla confezione e sul vassoio. Non utilizzi Cimzia oltre la data di scadenza riportata sulla confezione e sul vassoio dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.
- In base alla dose, estraiga dalla confezione 1 o 2 vassoi contenenti le siringhe preriempite e le salviettine e li appoggi su una superficie pulita.
- Se c'è ancora un vassoio con una siringa preriempita ed una salviettina imbevuta di alcool, riponga il vassoio in frigorifero.
- Lasci che la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente. Questo richiederà 30 minuti. Non cerchi di riscaldare la siringa.
- Tolga la siringa preriempita dal vassoio afferrando il corpo della siringa come mostrato nella figura 2. **NON tocchi le clip di attivazione della protezione dell'ago (indicate come 3 nella Figura 1) durante la rimozione della siringa (come indicato nella Figura 3) per evitare che la protezione dell'ago copra anzitempo l'ago stesso.**

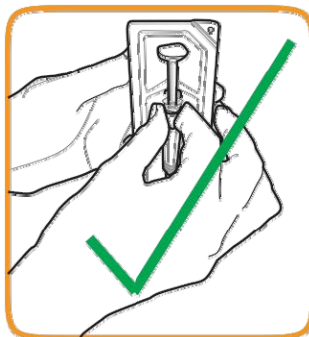


Figura 2



Figura 3

- Non usi la siringa se è stata fatta cadere senza il suo confezionamento.

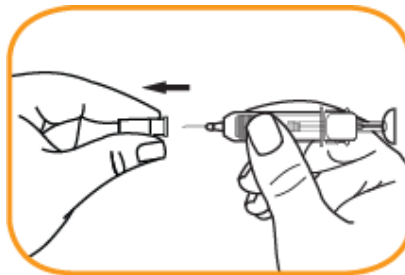
- Verifichi la data di scadenza sull'etichetta della siringa. Non usi Cimzia dopo la data di scadenza.
- Verifichi il medicinale nel corpo della siringa. Non usi la siringa se il medicinale non è da chiaro a giallo chiaro e privo di particelle visibili. E' possibile che noti una bolla d'aria. Questo è normale.. **NON c'è bisogno di rimuovere le bolle d'aria prima dell'iniezione.** Non è pericoloso iniettare per via sottocutanea la soluzione con bolle d'aria.
- Non tolga il cappuccio dell'ago fino a che non è pronto ad effettuare l'iniezione.

2. Scelta e preparazione del sito di iniezione

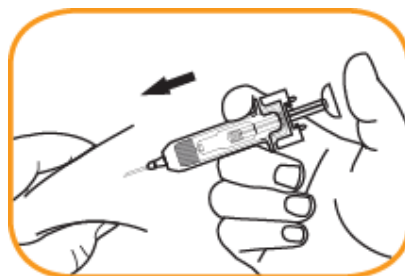
- Scegli un punto sulla coscia o sulla pancia.
- Ogni nuova iniezione deve essere effettuata in un punto diverso da quello in cui si è effettuata quella precedente.
- Non inietti in un punto in cui la pelle è arrossata, livida o dura.
- Disinfetti il sito di iniezione con la salviettina imbevuta di alcool effettuando movimenti circolari dall'interno verso l'esterno.
- Non tocchi più questa zona di pelle prima dell'iniezione.
- Non inietti fino a che la pelle non è asciutta.

3. Iniezione

- NON agiti la siringa.
- Rimuova il cappuccio dall'ago togliendolo in linea retta. Faccia attenzione a non toccare l'ago e a non farlo entrare in contatto con alcun'altra superficie. **NON tocchi le clip di attivazione del dispositivo di protezione dell'ago (indicate come 3 nella Figura 1) per evitare che il dispositivo di protezione dell'ago copra anzitempo l'ago stesso.**
- Inietti entro 5 minuti dalla rimozione del cappuccio dall'ago.

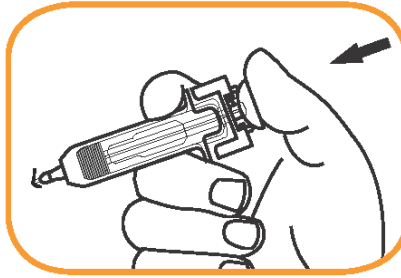


- Stringa leggermente la zona di pelle disinfettata con una mano e la tenga ferma.
- Con l'altra mano impugni la siringa, formando un angolo di 45° rispetto alla pelle.
- Con un movimento rapido e deciso spinga l'ago completamente sotto la pelle.

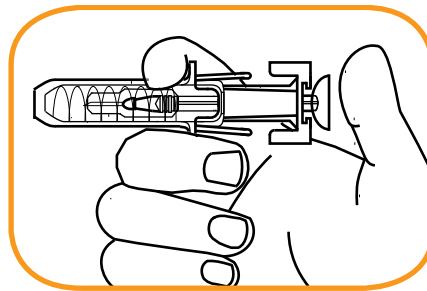


- Lasci la pelle con l'altra mano.

- Spinga la testa dello stantuffo fino in fondo fino a che è stata somministrata **l'intera dose** e la testa dello stantuffo è tra le clip di attivazione del dispositivo di protezione dell'ago. Possono essere necessari fino a 10 secondi per svuotare la siringa.



- Quando la siringa è vuota, rimuova con attenzione l'ago dalla pelle mantenendo lo stesso angolo con cui l'aveva inserito.
- Tolga il pollice dalla testa dello stantuffo. La siringa vuota e l'ago **si muoveranno automaticamente indietro nel corpo del dispositivo di protezione** e si bloccheranno.
- Il dispositivo di sicurezza dell'ago non verrà attivato fino a che l'intera dose non verrà iniettata.



- Usi un pezzo di garza per applicare una leggera pressione sul sito di iniezione per qualche secondo. Non strofini il sito di iniezione. Se necessario, può coprire il sito di iniezione con un piccolo cerotto.

4. Smaltimento dei materiali

- NON deve riutilizzare la siringa.
- Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.