

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułkostrzykawka zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml.

Certolizumab pegol jest rekombinowanym, humanizowanym fragmentem Fab' przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (TNF $\alpha$ ), uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach *Escherichia coli* i sprzęganym z polietylenoglikolem (PEG).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Roztwór klarowny do opalizującego, bezbarwny do żółtego. pH roztworu wynosi około 4,7.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt Cimzia w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany:

- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARDs), w tym na MTX, jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy MTX jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.
- W leczeniu ciężkiego, czynnego i progresywnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX lub innymi LMPCh.

Wykazano, że produkt Cimzia podawany w skojarzeniu z MTX zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

#### Osiowa spondyloartropatia

Produkt Cimzia jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnej osiowej spondyloartropatii o ciężkim nasileniu, która obejmuje:

#### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Dorośli z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują.

#### Osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

Dorośli z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują.

### Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt Cimzia w skojarzeniu z MTX jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów, jeśli odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh jest niewystarczająca.

Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Szczegóły dotyczące działania terapeutycznego, patrz punkt 5.1.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia chorób, w których produkt Cimzia jest wskazany. Pacjenci powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

### Dawkowanie

#### Dawka nasycająca

Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Podczas stosowania produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów i w łuszczycowym zapaleniu stawów, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu.

#### Dawka podtrzymująca

##### *Reumatoidalne zapalenie stawów*

Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie. W trakcie leczenia produktem Cimzia, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu.

##### *Osiowa spondyloartropatia*

Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.

##### *Łuszczycowe zapalenie stawów*

Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie. Podczas stosowania produktu Cimzia należy kontynuować podawanie metotreksatu, jeśli wskazane.

W powyższych wskazaniach, dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia nie uzyskano korzyści terapeutycznej.

### Pominięcie dawki

Pacjenci, którzy pominieli dawkę produktu Cimzia powinni przyjąć następną dawkę tak szybko jak tylko sobie o niej przypomną i następnie kontynuować stosowanie produktu, zgodnie z zaleconym przez lekarza schematem dawkowania.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Dzieci i młodzież (< 18 lat)*

Dotychczas nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Cimzia u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Dostosowanie dawki nie jest konieczne. Analizy populacyjne danych farmakokinetycznych wykazały brak zależności od wieku (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu Cimzia w wymienionych grupach pacjentów, dlatego nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2).

#### Sposób podawania

Lek należy podawać tylko we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość ampułkostrzykawki (1 ml). Miejsca odpowiednie do wykonania wstrzyknięcia to udo lub brzuch.

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania z wykorzystaniem ampułkostrzykawki, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt Cimzia, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. Ampułkostrzykawka z osłoną igły powinna być używana wyłącznie przez pracowników służby zdrowia.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV według NYHA) (patrz punkt 4.4).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Zakażenia

Pacjentów należy starannie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń, w tym również gruźlicy, przed, podczas i po leczeniu produktem Cimzia. Ponieważ wydalanie certolizumabu pegol z organizmu może trwać do 5 miesięcy, kontrolę stanu pacjenta należy prowadzić przez cały ten okres (patrz punkt 4.3).

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Cimzia u pacjentów z istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi, do czasu opanowania zakażenia (patrz punkt 4.3).

Należy starannie obserwować pacjentów, u których podczas leczenia produktem Cimzia wystąpi nowe zakażenie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe ciężkie zakażenie, podawanie produktu Cimzia należy przerwać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Cimzia u pacjentów z nawracającymi lub oportunistycznymi zakażeniami w wywiadzie lub w przypadkach, które mogą predysponować do zakażeń, w tym podczas jednoczesnego podawania leków immunosupresyjnych.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów typowe objawy zakażenia, w tym gorączka, mogą być słabiej wyrażone z przyczyn związanych z chorobą podstawową lub przyjmowanymi lekami. Dlatego wczesne wykrywanie każdego zakażenia, w szczególności nietypowych obrazów klinicznych ciężkiego zakażenia, ma kluczowe znaczenie w celu zmniejszenia opóźnień w diagnozowaniu i wdrażaniu odpowiedniego leczenia.

U pacjentów otrzymujących produkt Cimzia, opisywano występowanie ciężkich zakażeń, w tym posocznicy i gruźlicy (w tym postaci prosówkowej, rozsianej i pozapłucnej) oraz zakażeń oportunistycznych (np. histoplazmozy, nokardiozy, kandydoz). Niektóre z tych zdarzeń kończyły się zgonem.

## Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia, u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania w celu wykrycia zarówno czynnego, jak i utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy. Badania powinny uwzględniać szczegółowy wywiad lekarski u pacjentów, którzy w przeszłości chorowali na gruźlicę lub mogli być narażeni na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi w przeszłości i (lub) obecnie. U wszystkich pacjentów należy wykonać odpowiednie badania przesiewowe, np. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Wskazane jest odnotowanie tych badań w Karcie Ostrzegawczej dla Pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, szczególnie u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z obniżoną odpornością.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia lub w jego trakcie, nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Cimzia lub należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.3).

W przypadku podejrzenia gruźlicy utajonej („latentnej”), należy zalecić konsultacje u lekarza specjalizującego się w leczeniu gruźlicy. We wszystkich poniżej opisanych przypadkach, należy starannie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z leczenia produktem Cimzia.

W przypadku rozpoznania gruźlicy utajonej, przed rozpoczęciem stosowania produktu Cimzia należy zastosować leczenie przeciwgruźlicze zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Cimzia należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego również w przypadku pacjentów, którzy mieli w przeszłości czynną lub utajoną gruźlicę i u których nie jest możliwe potwierdzenie przebiecia odpowiedniego leczenia oraz u pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko gruźlicy pomimo ujemnego wyniku badania w kierunku utajonej gruźlicy. Jeśli istnieje jakiegokolwiek podejrzenie występowania gruźlicy utajonej, niezależnie od wykonanych szczepień BCG, przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia należy rozważyć przeprowadzenie biologicznych badań przesiewowych w kierunku gruźlicy.

Pomimo wcześniejszego lub trwającego profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym produktem Cimzia, wystąpiły przypadki aktywnej gruźlicy. W czasie stosowania produktu Cimzia gruźlica rozwinęła się ponownie u niektórych pacjentów wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłoszenia się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych (np. uporczywego kaszlu, wyniszczenia/utruty masy ciała, stanu podgorączkowego lub apatii) wskazujących na możliwość zakażenia gruźlicą w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem Cimzia.

## Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B występowała u pacjentów, którzy są przewlekłymi nosicielami wirusa HBV (np. obecność antygenu HBS) i którzy otrzymywali lek z grupy antagonistów TNF, w tym certolizumab pegol. Niektóre przypadki zakończyły się zgonem.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia, pacjentów należy zbadać czy występuje u nich zakażenie wirusem HBV. W przypadku pacjentów, u których wynik testu jest pozytywny, zalecana jest konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem Cimzia, powinni być starannie monitorowani pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów czynnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w skojarzeniu z leczeniem antagonistami TNF w celu zahamowania reaktywacji HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem Cimzia i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

### Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Potencjalny wpływ leczenia antagonistami TNF na rozwój złośliwych procesów nowotworowych nie jest znany. Należy zachować ostrożność decydując o leczeniu antagonistami TNF pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub kontynuowaniu leczenia pacjentów, u których rozwinął się proces nowotworowy.

Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwego ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia i innych antagonistów TNF, więcej przypadków chłoniaka i innych nowotworów złośliwych rozpoznawano u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej otrzymującymi placebo (patrz punkt 4.8). W okresie postmarketingowym opisywano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistą TNF. Wyjściowe ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym, wysoce aktywnym procesem zapalnym, co utrudnia ocenę ryzyka.

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Cimzia u pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub u pacjentów, u których kontynuowano leczenie po wystąpieniu nowotworu złośliwego.

### *Raki skóry*

U pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, włączając certolizumab pegol (patrz punkt 4.8) zgłaszano występowanie czerniaka oraz raka z komórek Merkela. Zalecane jest przeprowadzanie okresowych badań skóry, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia raka skóry.

### *Nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży*

U dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia w wieku  $\leq 18$  lat), po wprowadzeniu produktów do obrotu zgłaszano występowanie nowotworów złośliwych, w niektórych przypadkach śmiertelnych. Około połowę zgłoszonych przypadków nowotworów stanowiły chłoniaki. Pozostałe zgłoszenia dotyczyły różnych innych nowotworów, w tym rzadkich nowotworów złośliwych zazwyczaj związanych z immunosupresją. Nie można wykluczyć wystąpienia nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych za pomocą antagonistów TNF.

Podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych antagonistami TNF zgłaszano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego (ang. hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL). Ten rzadki chłoniak z komórek T ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj prowadzi do zgonu. Większość przypadków zgłaszanych w związku ze stosowaniem antagonistów TNF miało miejsce u nastolatków i młodych mężczyzn z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Prawie wszyscy z tych pacjentów jednocześnie z antagonistą TNF przyjmowali także leki immunosupresyjne, azatioprynę i (lub) 6-merkaptopurynę, w czasie rozpoznania lub wcześniej. U pacjentów leczonych produktem Cimzia nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego.

### Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie innego produktu z grupy antagonistów TNF, infliksymabu, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, odnotowano większą liczbę nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone z powodu nałogowego palenia tytoniu.

### Zastoinowa niewydolność serca

Produkt Cimzia jest przeciwwskazany w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). W badaniu klinicznym dotyczącym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. Opisywano również przypadki zastoinowej niewydolności serca u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących produkt Cimzia. Należy zachować ostrożność stosując produkt Cimzia u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II według NYHA). Leczenie produktem Cimzia należy przerwać u pacjentów, u których występują nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub nasilenie istniejących objawów.

### Reakcje hematologiczne

Rzadko donoszono o występowaniu pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej, w związku z zastosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Cimzia opisywano działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. leukopenia, pancytopenia, małopłytkowość) (patrz punkt 4.8). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Cimzia należy zalecić natychmiastową konsultację lekarską w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladeść). U pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi nieprawidłowościami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Cimzia.

### Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF wiązało się w rzadkich przypadkach z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) zmian radiologicznych w przebiegu chorób demielinizacyjnych, w tym stwardnienia rozsianego. Przed rozpoczęciem podawania produktu Cimzia u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi o charakterze demielinizacyjnym, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły, należy dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem antagonistą TNF. U pacjentów leczonych produktem Cimzia donoszono o rzadkich przypadkach zaburzeń neurologicznych, w tym o napadach padaczkowych, zapaleniu nerwów lub neuropatii obwodowej.

### Reakcje nadwrażliwości

Po zastosowaniu produktu Cimzia rzadko opisywano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Niektóre z tych reakcji występowały po pierwszym podaniu produktu Cimzia. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości należy natychmiast zaprzestać podawania produktu Cimzia i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Dane dotyczące stosowania produktu Cimzia u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości na inny lek z grupy antagonistów TNF są niewystarczające, dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność.

### Immunosupresja

Ponieważ czynnik martwicy nowotworów (TNF) jest mediatorem zapalenia i modulatorem odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego, antagoniści TNF, w tym również produkt Cimzia, mogą działać immunosupresyjnie i wpływać na zdolność obrony organizmu przed zakażeniami i złośliwymi procesami nowotworowymi.

### Autoimmunizacja

Leczenie produktem Cimzia może powodować wytwarzanie przeciwciał przeciwjądrowych (ang. *antinuclear antibodies* - ANA) i w rzadkich przypadkach rozwój zespołu toczniopodobnego (patrz punkt 4.8). Wpływ długotrwałego stosowania produktu Cimzia na rozwój chorób autoimmunologicznych nie jest znany. Jeśli w wyniku stosowania produktu Cimzia u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny, leczenie musi zostać przerwane. Nie przeprowadzono badań produktu Cimzia w populacji chorych na toczeń (patrz punkt 4.8).

### Szczepienia

Pacjenci stosujący produkt Cimzia mogą stosować szczepionki, za wyjątkiem szczepionek żywych. Brak danych dotyczących odpowiedzi na żywe szczepionki lub wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia. Podczas leczenia produktem Cimzia nie należy stosować szczepionek żywych.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem chorych na reumatoidalne zapalenie stawów stwierdzono podobną odpowiedź w wytwarzaniu przeciwciał między grupą otrzymującą produkt Cimzia a grupą otrzymującą placebo, gdy szczepionkę polisacharydową przeciwko pneumokokom i szczepionkę przeciwko grypie podawano jednocześnie z produktem Cimzia. U pacjentów otrzymujących produkt Cimzia i jednocześnie metotreksat wystąpiła słabsza odpowiedź humoralna w porównaniu z pacjentami otrzymującymi tylko produkt Cimzia. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tej obserwacji.

### Jednoczesne stosowanie innych leków biologicznych

W badaniach klinicznych, w których stosowano jednocześnie anakinrę (antagonista interleukiny-1) lub abatacept (modulator CD28) w skojarzeniu z innym antagonistą TNF - etanerceptem, donoszono o występowaniu ciężkich zakażeń oraz neutropenii, bez dodatkowych korzyści terapeutycznych w porównaniu z zastosowaniem antagonisty TNF w monoterapii. Biorąc pod uwagę charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego innym antagonistą TNF z abataceptem lub anakinrą, podobne działania toksyczne mogą występować w przypadku połączenia anakinry lub abataceptu z innymi antagonistami TNF. Z tego względu nie zaleca się stosowania certolizumabu pegol w skojarzeniu z anakinrą lub abataceptem (patrz punkt 4.5).

### Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych produktem Cimzia jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić 14-dniowy okres półtrwania certolizumabu pegol. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Cimzia należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie.

### Czas kaolinowo-kefalinowy (ang. *activated partial thromboplastin time - APTT*)

Stwierdzono, że leczenie produktem Cimzia wpływa na wyniki niektórych testów układu krzepnięcia. Cimzia może powodować fałszywie zawyżone wartości w teście czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT) u pacjentów bez zaburzeń krzepnięcia. Zjawisko to obserwowano w przypadku zastosowania zautomatyzowanych testów PTT-Lupus Anticoagulant (LA) i Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) firmy Diagnostica Stago oraz testów HemosIL APTT-SP (ciekły) i HemosIL z krzemionką liofilizowaną firmy Instrumentation Laboratories. Możliwy jest wpływ na wyniki innych metod oznaczania APTT. Brak dowodów potwierdzających wpływ produktu Cimzia na proces krzepnięcia *in vivo*. Należy to uwzględnić podczas interpretacji nieprawidłowych wyników badań układu krzepnięcia u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia. Nie obserwowano wpływu na oznaczenia w testach czasu trombinowego (TT) i protrombinowego (PT).

### Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne wykazały, że u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat, w porównaniu z pacjentami młodszymi, ryzyko zakażeń było znacznie zwiększone, chociaż doświadczenia w tym zakresie są ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując produkt Cimzia u pacjentów w podeszłym wieku i zwrócić szczególną uwagę na możliwość występowania zakażeń.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych nie wykazała wpływu jednoczesnego leczenia metotreksatem, kortykosteroidami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i lekami przeciwbólowymi na farmakokinetykę certolizumabu pegol.

Nie zaleca się stosowania certolizumabu pegol w skojarzeniu z anakinrą oraz abataceptem (patrz punkt 4.4).



Jednoczesne stosowanie produktu Cimzia i metotreksatu nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę metotreksatu. W analizie porównawczej badań, farmakokinetyka certolizumabu pegol była podobna do obserwowanej wcześniej u osób zdrowych.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży w trakcie leczenia i przez co najmniej 5 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki produktu Cimzia.

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Cimzia u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach z zastosowaniem szczurzego przeciwciała przeciw TNF $\alpha$  nie wykazały wpływu na płodność lub uszkodzenia płodu. Jednak dane te są niewystarczające do oceny toksycznego wpływu na reprodukcję u ludzi (patrz punkt 5.3). Z uwagi na hamujący wpływ na TNF $\alpha$ , podawanie produktu Cimzia w czasie ciąży może zaburzać prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Cimzia u kobiet w ciąży.

Badania przedkliniczne wskazują na mały lub znikomy poziom transportu łożyskowego certolizumabu pegol (brak fragmentu Fc) (patrz punkt 5.3). Ograniczone dane kliniczne wskazują na niski poziom certolizumabu pegol w osoczu niemowląt urodzonych przez leczone nim kobiety. Z tego względu te dzieci mogą być obarczone zwiększonym ryzykiem zakażeń. Nie zaleca się podawania żywych szczepionek niemowlętom, które w okresie życia płodowego były narażone na kontakt z certolizumabem pegol przed upływem minimum 5 miesięcy od ostatniego podania produktu Cimzia matce podczas ciąży (patrz punkt 4.4).

##### Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących wydzielania certolizumabu pegol do mleka kobiecego lub zwierzęcego. Biorąc pod uwagę, że immunoglobuliny są wydzielane do mleka kobiecego, nie można wykluczyć ryzyka u niemowląt karmionych piersią. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią bądź kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia produktem Cimzia należy podjąć po przeanalizowaniu korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści wynikających z leczenia produktem Cimzia dla matki.

##### Płodność

U gryzoni obserwowano wpływ na parametry oceny ruchliwości plemników oraz tendencję do zmniejszenia liczby plemników bez widocznego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

W badaniu klinicznym oceniającym wpływ certolizumabu pegol na jakość nasienia, 20 zdrowych mężczyzn zrandomizowano do grupy, której podskórnym podano jedną dawkę 400 mg certolizumabu pegol lub do grupy placebo. W 14-tygodniowym okresie obserwacji nie zaobserwowano wpływu certolizumabu pegol na parametry jakości nasienia względem placebo.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Cimzia może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Po podaniu produktu Cimzia mogą wystąpić zawroty głowy (w tym zawroty głowy pochodzenia obwodowego, zaburzenia widzenia i uczucie zmęczenia) (patrz punkt 4.8).

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Zastosowanie produktu Cimzia badano u 4 049 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez 92 miesiące. Dane w tabeli 1 pochodzą przede wszystkim z badań klinicznych z grupą kontrolną placebo, z udziałem 2 965 otrzymujących produkt Cimzia i 1 137 pacjentów otrzymujących placebo w okresie kontrolnym.

W badaniach z grupą kontrolną placebo, okres ekspozycji na działanie leku u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia był około 4-krotnie dłuższy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Różnica ekspozycji wynikała głównie z faktu, że pacjenci otrzymujący placebo wykazywali większą tendencję do wczesnej rezygnacji z udziału w badaniu. Ponadto w badaniach RA-I i RA-II obowiązkowo wycofywano z udziału pacjentów niereagujących na leczenie w 16. tygodniu (większość z tych pacjentów otrzymywała placebo).

W kontrolowanych badaniach klinicznych, odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wynosił 4,4% w przypadku pacjentów leczonych produktem Cimzia i 2,7% w przypadku pacjentów otrzymujących placebo.

Najczęściej występujące działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów odnotowano w obrębie zakażeń i zarażeń pasożytniczych (14,4% pacjentów otrzymujących produkt Cimzia i 8,0% pacjentów otrzymujących placebo). Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania zgłoszono u 8,8% pacjentów otrzymujących produkt Cimzia i 7,4% pacjentów otrzymujących placebo, a zaburzenia skóry i tkanki podskórnej zgłoszono u 7,0% pacjentów przyjmujących produkt Cimzia i 2,4% pacjentów otrzymujących placebo.

#### Osiowa spondyloartropatia

Produkt Cimzia badano u 325 pacjentów z czynną osiową spondyloartropatią w ramach badania klinicznego AS001, przez okres do 4 lat obejmujący: 24-tygodnie z kontrolą placebo, 24-tygodnie z zaślepieniem dawki a następnie 156-tygodni otwartej próby.. Profil bezpieczeństwa u pacjentów z osiową spondyloartropatią stosujących produkt Cimzia był zgodny z profilem bezpieczeństwa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i wcześniejszymi danymi uzyskanymi dla produktu Cimzia.

#### Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt Cimzia badano u 409 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w ramach badania klinicznego PsA001 przez okres do 4 lat, obejmujący: 24-tygodnie z kontrolą placebo, 24-tygodnie z zaślepieniem dawki a następnie 168-tygodni otwartej próby. Profil bezpieczeństwa u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stosujących produkt Cimzia był zgodny z profilem bezpieczeństwa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i wcześniejszymi danymi uzyskanymi dla produktu Cimzia.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 zamieszczonej poniżej przedstawiono działania niepożądane, które były zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu w reumatoidalnym zapaleniu stawów i których związek przyczynowy z zastosowaniem produktu Cimzia został uznany za co najmniej możliwy. Reakcje niepożądane zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją częstości występowania oraz układów i narządów. Częstość zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1 Działania niepożądane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)
	Niezbyt często	posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny), gruźlica (w tym gruźlica prosówkowa, rozsiana i pozapłucna), zakażenia grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne),
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Nowotwory krwi i układu chłonnego (włączając chłoniaki i białaczki), guzy narządów mięszkowych, raki skóry nie będące czerniakami, zmiany przedrakowe (w tym leukoplakia jamy ustnej, znamiona barwnikowe) guzy łagodne i torbiele (w tym brodawczaki skórne)
	Rzadko	nowotwory żołądka i jelit, czerniak złośliwy
	Nieznana	rak z komórek Merkela*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)
	Niezbyt często	niedokrwistość, limfadenopatia, małopłytkowość, trombocytoza
	Rzadko	pancytopenia, splenomegalia, erytrocytoza, nieprawidłowa morfologia krwinek białych
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	zapalenia naczyń, toczeń rumieniowaty, nadwrażliwość na leki (w tym wstrząs anafilaktyczny), zaburzenia alergiczne, dodatnie wyniki oznaczeń autoprzeciwciał
	Rzadko	obrzęk naczynioruchowy, sarkoidoza, choroba posurowicza, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty)
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	zaburzenia tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała
	Rzadko	hemosyderoza
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	lęk i zaburzenia nastroju (w tym objawy towarzyszące)
	Rzadko	próba samobójcza, majaczenie, osłabienie sprawności intelektualnej
Zaburzenia układu nerwowego	Często	bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia
	Niezbyt często	neuropatie obwodowe, zawroty głowy, drżenie mięśniowe
	Rzadko	drgawki, zapalenie nerwu czaszkowego, zaburzenia koordynacji ruchów lub równowagi
	Nieznana	stwardnienie rozsiane*, zespół Guillain-Barre*
Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia), zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia,
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia obwodowego

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zaburzenia serca	Niezbyt często	kardiomiopatie (w tym niewydolność serca), niedokrwienie związane z chorobami tętnic wieńcowych, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca
	Rzadko	zapalenie osierdzia, blok przedsionkowo-komorowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	krwotok lub krwawienie (o dowolnej lokalizacji), nadkrzepliwość (w tym zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej), omdlenia, obrzęki (w tym obwodowe, twarzy), siniaki (w tym krwiaki, wybroczyny)
	Rzadko	udar mózgu, stwardnienie tętnic, zjawisko Raynauada, sinica marmurkowata, teleangiektazje
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	astma i objawy pokrewne, wysięk opłucnowy i objawy towarzyszące, przekrwienie i zapalenie dróg oddechowych, kaszel
	Rzadko	śródmiażdżowe zapalenie płuc, zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	nudności
	Niezbyt często	wodobrzusze, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka i jelit (o dowolnej lokalizacji), zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej i gardłowej
	Rzadko	odynofagia, wzmożona motoryka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)
	Niezbyt często	hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
	Rzadko	kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka
	Niezbyt często	łysienie, wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy (w tym łuszczycza krostkowa dłoni) i zaburzenia pokrewne, zapalenie skóry i egzema, zaburzenie gruczołów potowych, owrzodzenia skórne, nadwrażliwość na światło, trądzik, przebarwienia skóry, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia
	Rzadko	złuszczenie skóry, choroby pęcherzowe, zaburzenia struktury włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w moczu, zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej
	Rzadko	nefropatia (w tym zapalenie nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi
	Rzadko	dysfunkcje płciowe

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	dreszcze, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagle zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca
	Rzadko	przetoki (o dowolnej lokalizacji)
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu krzepnięcia
	Rzadko	zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	uszkodzenia skóry, zaburzenia gojenia

\* Zdarzenia te są powiązane z grupą inhibitorów TNF, ale częstość zachorowań u osób stosujących certolizumab pegol nie jest znana.

Podczas stosowania produktu Cimzia w innych wskazaniach niezbyt często obserwowano występowanie następujących działań niepożądanych: zwężenie i niedrożność przewodu pokarmowego, pogorszenie ogólnego stanu fizycznego pacjenta, poronienie samoistne i azoospermie.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Zakażenia

W badaniach klinicznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów, z grupą kontrolną placebo, stosunek częstości występowania nowych przypadków zakażeń wynosiła 1,03 pacjentolat u wszystkich osób leczonych produktem Cimzia w porównaniu z 0,92 pacjentolat w grupie otrzymującej placebo. Zakażenia te obejmowały głównie zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych i zakażenia dolnych dróg oddechowych oraz zakażenia wirusem opryszczki (patrz punkt 4.3 i 4.4).

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo występowało więcej nowych przypadków ciężkich zakażeń w grupach leczonych produktem Cimzia (0,07 pacjentolat dla wszystkich dawek) w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo (0,02 pacjentolat). Do najczęstszych ciężkich zakażeń należały zapalenie płuc, gruźlica. Do ciężkich zakażeń należały także inwazyjne zakażenia oportunistyczne (np. pneumocystoza, grzybicze zapalenie przełyku, nokardioza i półpasiec rozsiany). Brak dowodów świadczących o zwiększonym ryzyku zakażeń w przypadku długotrwałego stosowania leku (patrz punkt 4.4).

##### Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów z udziałem 4 049 pacjentów, co odpowiadało 9 277 pacjentolat, zaobserwowano (z wyjątkiem raków skóry nie będących czerniakiem) 121 nowotworów złośliwych, w tym 5 przypadki chłoniaka. W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów, przypadki chłoniaka występowały z częstością 0,05 na 100 pacjentolat, a czerniaka złośliwego z częstością 0,08 na 100 pacjentolat (patrz punkt 4.4). Jeden przypadek chłoniaka zaobserwowano również w badaniu klinicznym III fazy, w łuszcycowym zapaleniu stawów.

##### Autoimmunizacja

W kluczowych badaniach klinicznych, wśród pacjentów, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w okresie wyjściowym, u 16,7% pacjentów przyjmujących produkt Cimzia wystąpiły dodatnie miana ANA w porównaniu z 12,0% pacjentów z grupy placebo. U pacjentów, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA (ang. *anti-double-stranded DNA – anti-dsDNA*) w okresie wyjściowym, u 2,2% pacjentów stosujących produkt Cimzia wystąpiły dodatnie miana przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA, w porównaniu z 1,0% pacjentów z grupy placebo. Zarówno w badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, jak i w badaniach otwartych będących przedłużeniem poprzednich badań z udziałem pacjentów z

reumatoidalnym zapaleniem stawów przypadku zespołu toczeniopodobnego zgłaszano rzadko. Istnieją rzadkie doniesienia dotyczące innych schorzeń o podłożu immunologicznym, związek przyczynowy z zastosowaniem produktu Cimzia jest nieznany. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Cimzia na rozwój chorób autoimmunologicznych.

#### Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniach klinicznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów, z grupą kontrolną placebo, u 5,8% pacjentów stosujących produkt Cimzia wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak rumień, swędzenie, krwiak, ból, obrzęk lub wylew podskórny w porównaniu z 4,8% pacjentów otrzymujących placebo. U 1,5% pacjentów stosujących produkt Cimzia obserwowano ból w miejscu wstrzyknięcia, żaden z tych przypadków nie spowodował wycofania z badania.

#### Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej

Na ogół częstość występowania zwiększonej aktywności kinazy kreatynowej (CK) była wyższa u pacjentów z osiową spondyloartropatią (axSpA) w porównaniu z pacjentami z RZS. Częstość występowania była większa zarówno u pacjentów otrzymujących placebo (2,8% i 0,4% odpowiednio u pacjentów z axSpA i RZS), jak i u pacjentów leczonych produktem Cimzia (4,7% i 0,8% odpowiednio u pacjentów z axSpA i RZS). Wzrost aktywności CK w badaniu axSpA był przeważnie łagodny lub umiarkowany i przemijający, a jego znaczenie kliniczne było nieznane; w żadnym przypadku nie prowadził on do wycofania pacjenta z badania.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Stosowano wielokrotne dawki do 800 mg podskórnie i 20 mg/kg mc. dożylnie. W przypadku przedawkowania zalecana jest ścisła obserwacja w celu wykrycia jakichkolwiek reakcji lub zdarzeń niepożądanych oraz natychmiastowe zastosowanie właściwego leczenia objawowego.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF $\alpha$ ), kod ATC: L04AB05

#### Mechanizm działania

Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF $\alpha$  i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNF $\alpha$  jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF $\alpha$  (IC<sub>90</sub> = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNF $\alpha$  w teście cytotoksyczności wobec komórek włókniamięsa mysiego linii L929 *in vitro*), ale nie neutralizuje limfotoksyny  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

Wykazano, że Cimzia neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF $\alpha$  w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNF $\alpha$  i IL1 $\beta$  w ludzkich monocytach.

Cimzia nie zawiera fragmentu krystalizującego (Fc), który normalnie występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego *in vitro* nie wiąże dopełniacza ani nie powoduje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Nie indukuje apoptozy *in vitro* w ludzkich monocytach lub limfocytach pochodzących z krwi obwodowej, ani nie powoduje degranulacji neutrofilii.

### Skuteczność kliniczna

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Cimzia oceniano w 2 randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych z grupą kontrolną placebo, metodą podwójnie ślepej próby, RA-I (RAPID 1) i RA-II (RAPID 2), z udziałem pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, rozpoznany w oparciu o kryterium *American College of Rheumatology* (ACR). U każdego z pacjentów  $\geq 9$  stawów było obrzękniętych i bolesnych, a czynne RZS trwało od co najmniej 6 miesięcy przed okresem wyjściowym badania. W obu badaniach, przez co najmniej 6 miesięcy, produkt Cimzia stosowano podskórnie w skojarzeniu z doustnie podawanym metotreksatem, który był podawany w stałej dawce, co najmniej 10 mg tygodniowo przez 2 miesiące. Brak danych dotyczących stosowania produktu Cimzia w skojarzeniu z LMPCh innymi niż metotreksat.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Cimzia oceniano w ramach randomizowanego badania klinicznego prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo (C-EARLY) u pacjentów z czynnym, reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni LMPCh. W badaniu C-EARLY brali udział pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat, u których  $\geq 4$  stawów było obrzękniętych i bolesnych oraz u których w ciągu 1 roku rozpoznano czynne i postępujące reumatoidalne zapalenie stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (zgodnie z kryteriami klasyfikacji ACR z 2010 r./Europejskiej Ligi przeciwko Reumatyzmowi (ang. European League Against Rheumatism, EULAR)). Wyjściowo, pacjenci włączeni do badania mieli średni czas od ustalenia rozpoznania choroby wynoszący 2,9 miesiąca i nie byli wcześniej leczeni LMPCh, w tym metotreksatem (MTX). Zarówno w grupie pacjentów przyjmujących produkt Cimzia, jak i w grupie placebo podawanie MTX rozpoczęto w tygodniu 0. (10 mg/tydzień), stopniowo zwiększając dawkę do maksymalnej tolerowanej dawki w tygodniu 8. (min. 15 mg/tydzień, maks. 25 mg/tydzień), którą stosowano w trakcie prowadzenia badania (średnia dawka MTX po tygodniu 8. w grupie placebo i w grupie przyjmującej lek Cimzia to odpowiednio 22,3 mg/tydzień i 21,1 mg/tydzień).

**Tabela 2**      **Opis badań klinicznych**

<b>Numer badania</b>	<b>Liczba pacjentów</b>	<b>Schemat podawania leczenia aktywnego</b>	<b>Cele badania</b>
RA-I (52 tygodnie)	982	400 mg (tydzień 0,2,4) z MTX  200 mg lub 400 mg co 2 tygodnie z MTX	Ocena skuteczności leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz hamowania uszkodzeń strukturalnych.  Współistniejące pierwszorzędowe punkty końcowe: ACR 20 w 24 tygodniu i zmiana mTSS w 52 tygodniu w stosunku do punktu wyjściowego.
RA-II (24 tygodnie)	619	400 mg (tydzień 0,2,4) z MTX  200 mg lub 400 mg co 2 tygodnie z MTX	Ocena skuteczności leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz hamowania uszkodzeń strukturalnych.  Pierwszorzędowy punkt końcowy: ACR 20 w 24 tygodniu.
C-EARLY (do 52 tygodni)	879	400 mg (tydzień 0, 2, 4) z MTX  200 mg co 2 tygodnie z MTX	Ocena skuteczności leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz hamowania uszkodzeń strukturalnych u pacjentów nie leczonych wcześniej LMPCh.  Pierwszorzędowy punkt końcowy: odsetek pacjentów z utrzymującą się remisją w tygodniu 52.

mTSS: zmodyfikowana skala Sharpa (ang. *modified Total Sharp Score*)

\* Utrzymująca się remisja w tygodniu 52 jest definiowana jako wskaźnik DAS28[OB] <2,6 w obu: 40. i 52. tygodniu

*Objawy przedmiotowe i podmiotowe*

Wyniki badań klinicznych RA-I i RA-II przedstawiono w tabeli 3. W obu badaniach klinicznych, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, lepszą na poziomie istotnym statystycznie odpowiedź ACR 20 i 50 uzyskano odpowiednio od 1 i 2 tygodnia. Odpowiedzi te utrzymywały się w 52. tygodniu (RA-I) i w 24. tygodniu (RA-II). Spośród 783 pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy aktywnego leczenia w badaniu RA-I, 508 ukończyło 52. tygodniowy okres obserwacji z grupą kontrolną placebo i zostało włączonych do badania otwartego będącego przedłużeniem RA-I. Z tej grupy, 427 pacjentów ukończyło 2 letnie przedłużone badanie otwarte, zatem całkowita ekspozycja na produkt Cimzia wyniosła 148 tygodni. W tym punkcie czasowym odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR 20 wyniósł 91%. W badaniu otwartym będącym przedłużeniem badania RA-I, w porównaniu z placebo, zmniejszenie (RA-I) wskaźnika aktywności choroby DAS28 (OB) w stosunku do punktu wyjściowego było znacząco większe ( $p < 0,001$ ) w 52. tygodniu (RA-I) i w 24. tygodniu (RA-II) i utrzymywało się przez 2 lata.

**Tabela 3 Odpowiedź ACR w badaniach klinicznych RA-I i RA-II**

Odpowiedź	Badanie RA-I leczenie skojarzone z metotreksatem (24 i 52 tygodnie)		Badanie RA-II leczenie skojarzone z metotreksatem (24 tygodnie)	
	Placebo + MTX  N = 199	Cimzia 200 mg + MTX produkt Cimzia podawany co 2 tygodnie  N = 393	Placebo + MTX  N = 127	Cimzia 200 mg + MTX produkt Cimzia podawany co 2 tygodnie  N = 246
<b>ACR 20</b>				
24 tydzień	14%	59%**	9%	57%**
52 tydzień	13%	53%**	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>ACR 50</b>				
24 tydzień	8%	37%**	3%	33%**
52 tydzień	8%	38%**	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>ACR 70</b>				
24 tydzień	3%	21%**	1%	16%*
52 tydzień	4%	21%**	nie dotyczy	nie dotyczy
Znacząca odpowiedź kliniczna <sup>a</sup> .	1%	13%**		

Cimzia w porównaniu z placebo: \*  $p \leq 0,01$ , \*\* $p < 0,001$

<sup>a</sup>. Znacząca odpowiedź kliniczna definiowana jako odpowiedź ACR 70 uzyskiwana podczas każdej oceny w trakcie okresu 6 miesięcy łącznie.

Wartości p dotyczą porównań grup terapeutycznych dokonywanych metodą regresji logistycznej (ze statystyką Walda) z uwzględnieniem czynników takich, jak rodzaj leczenia i region.

Odsetek odpowiedzi opiera się na liczbie uczestników, od których uzyskiwano dane (n) dotyczące danego punktu końcowego w określonym punkcie czasowym (może być różna od N).

W badaniu C-EARLY osiągnięto pierwszorzędowe i główne drugorzędowe punkty końcowe. Kluczowe wyniki badania przedstawiono w tabeli 4.



**Tabela 4: Badanie C-EARLY: odsetek pacjentów z utrzymującą się remisją lub niską aktywnością choroby w tygodniu 52.**

Odpowiedź na leczenie	Placebo + MTX N = 213	Cimzia 200 mg + MTX N = 655
<b>Utrzymująca się remisja*</b> (wskaźnik DAS28(OB) < 2,6 w tygodniu 40. i 52.)	15,0%	28,9%**
<b>Utrzymująca się niska aktywność choroby</b> (wskaźnik DAS28(OB) ≤ 3,2 w tygodniu 40. i 52.)	28,6%	43,8%**

\*Pierwszorzędowy punkt końcowy badania C-EARLY (do tygodnia 52.)

Pełna analiza, pacjenci z brakującymi danymi klasyfikowani jako „brak odpowiedzi” (ang. *Non-Responder Imputation*, NRI).

\*\*Cimzia + MTX w porównaniu z placebo + MTX:  $p < 0,001$

Wartość p oszacowano na podstawie modelu regresji logistycznej z uwzględnieniem czynników dotyczących leczenia, regionu oraz czasu od ustalenia rozpoznania RZS w punkcie wyjściowym badania (≤ 4 miesiące w porównaniu z > 4 miesiącami)

Już w drugim tygodniu badania u pacjentów w grupie przyjmującej lek Cimzia w skojarzeniu z MTX nastąpiła większa redukcja wskaźnika DAS 28 (OB) w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu z grupą przyjmującą placebo w skojarzeniu z MTX, która utrzymywała się do tygodnia 52. ( $p < 0,001$  podczas wszystkich wizyt lekarskich). Prowadzone podczas wizyt lekarskich oceny dotyczące remisji (DAS28(OB) < 2,6), stanu niskiej aktywności choroby (DAS28(OB) ≤ 3,2), ACR50 oraz ACR70 wykazały, że stosowanie leku Cimzia w skojarzeniu z MTX prowadzi do szybszej i większej odpowiedzi na leczenie niż w przypadku skojarzenia placebo z MTX. Wyniki te utrzymywały się przez ponad 52 tygodnie leczenia u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej LMPCh.

#### Odpowiedź radiologiczna

W badaniu RA-I uszkodzenia strukturalne stawów oceniano za pomocą badania radiologicznego i wyrażano jako zmianę w skali mTSS (zmodyfikowana całkowita skala Sharpa, ang. *modified Total Sharp Score - mTSS*) i jej składowych: skali oceny nadżerek i skali oceny zwężenia szpary stawowej (JSN) w 52. tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi. W tygodniu 24 i 52 stwierdzono znacząco mniejszy radiologiczny postęp u pacjentów stosujący produkt Cimzia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz tabela 5). U 52% pacjentów w grupie otrzymującej placebo nie stwierdzono postępu zmian radiologicznych (mTSS ≤ 0,0) w 52 tygodniu, w porównaniu do 69% pacjentów z grup terapeutycznych otrzymujących produkt Cimzia w dawce 200 mg.

**Tabela 5 Zmiany w ciągu 12 miesięcy w badaniu RA-I**

	Placebo + MTX N = 199 Średnia (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 393 Średnia (SD)	Cimzia 200 mg + MTX - Placebo + MTX Średnia różnica
<b>mTSS</b>			
Tydzień 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
<b>Ocena nadżerek</b>			
Tydzień 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
<b>JSN</b>			
Tydzień 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

Wartości p wynosiły < 0,001 zarówno dla wyników mTSS i skali oceny nadżerek oraz ≤ 0,01 dla skali JSN. Zastosowano analizę kowariancji ANCOVA do oceny rangowanych zmian w stosunku do wartości wyjściowej dla każdego z parametrów, z uwzględnieniem czynników regionu i rodzaju leczenia oraz rangowanych wartości wyjściowych jako zmiennych towarzyszących.

Spółród 783 pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy aktywnego leczenia w badaniu RA-I, 508 ukończyło 52-tygodniowy okres obserwacji z grupą kontrolną placebo i zostało włączonych do badania otwartego będącego przedłużeniem RA-I. Utrzymujące się zahamowanie postępu uszkodzenia strukturalnego stawów obserwowano w podgrupie 449 pacjentów, którzy przynajmniej przez 2 lata stosowali produkt Cimzia (RA-I i badanie otwarte będące jego przedłużeniem) i w tym punkcie czasowym uzyskali wyniki, które można włączyć do oceny.

W badaniu C-EARLY stosowanie produktu leczniczego Cimzia w skojarzeniu z MTX hamowało postęp zmian w ocenie radiologicznej w tygodniu 52. w porównaniu ze stosowaniem placebo w skojarzeniu z MTX (patrz tabela 6). W grupie przyjmującej placebo w skojarzeniu z MTX, u 49,7% pacjentów nie stwierdzono postępu zmian w ocenie radiologicznej (zmiany w skali mTSS  $\leq 0,5$ ) w tygodniu 52. w porównaniu z 70,3% pacjentów w grupie przyjmującej lek Cimzia w skojarzeniu z MTX ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 6. Zmiany w ocenie radiologicznej w tygodniu 52. w badaniu klinicznym C-EARLY**

	<b>Placebo + MTX</b> N = 163 Średnia (SD)	<b>Cimzia 200 mg + MTX</b> N = 528 Średnia (SD)	<b>Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX</b> Różnica*
<b>Zmodyfikowana skala Sharpa (ang. Modified Total Sharp Score, mTSS)</b> Tydzień 52.	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
<b>Skala oceny nadżerek</b> Tydzień 52.	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
<b>Skala oceny zwężenia szpary stawowej (JSN)</b> Tydzień 52.	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Zestaw danych radiologicznych z ekstrapolacją liniową.

\* Estymacja punktowa Hodgesa-Lehmanna dla przesunięcia oraz 95% asymptotyczny przedział ufności (Moses).

\*\*Cimzia + MTX w porównaniu z placebo + MTX  $p < 0,001$ . Wartość p oszacowano na podstawie modelu analizy wariancji ANCOVA w odniesieniu do leczenia, regionu, czasu od ustalenia rozpoznania RZS w punkcie wyjściowym badania ( $\leq 4$  miesiące oraz  $> 4$  miesiące) jako czynników oraz zmiany od poziomu wyjściowego jako współzmienniej.

#### *Ocena stanu czynnościowego i jakości życia związanej ze stanem zdrowia*

W badaniach RA-I i RA-II, pacjenci stosujący produkt Cimzia w porównaniu z placebo zgłaszali znaczną poprawę stanu czynnościowego, ocenianego za pomocą Kwestionariusza Oceny Stanu Zdrowia – Wskaźnika Niepełnosprawności (ang. *Health Assessment Questionnaire - Disability Index - HAQ-DI*) oraz nasilenia zmęczenia ocenianego za pomocą skali FAS (ang. *Fatigue Assessment Scale*). Poprawa pojawiała się od 1 tygodnia leczenia i utrzymywała się przez cały okres badań klinicznych aż do ich zakończenia. W obu badaniach klinicznych, u pacjentów przyjmujących produkt Cimzia uzyskano znacząco większą poprawę w zakresie zdrowia fizycznego i psychicznego ocenianego za pomocą kwestionariusza SF-36 (ang. *Short Form 36 Physical and Mental Component Summaries*) we wszystkich domenach i poddomenach. W badaniu otwartym będącym przedłużeniem badania RA-I poprawa stanu czynnościowego oraz wskaźnika jakości życia związanego ze stanem zdrowia (HRQoL) utrzymywała się przez 2 lata. Pacjenci przyjmujący produkt Cimzia, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, wykazywali w Kwestionariuszu Wydajności Pracy (ang. *Work Productivity Survey*) istotną statystycznie poprawę wydajności.

W badaniu C-EARLY pacjenci przyjmujący produkt Cimzia w skojarzeniu z MTX zgłaszali znaczne zmniejszenie nasilenia bólu ocenianego w skali PAAP (ang. *Patient Assessment of Arthritis Pain*) w tygodniu 52. w porównaniu z grupą leczoną placebo w skojarzeniu z MTX — odpowiednio - 48,5 i - 44,0 (średnia najmniejszych kwadratów) ( $p < 0,05$ ).

### *Badanie kliniczne DoseFlex*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dwóch schematów dawkowania (200 mg co 2 tygodnie oraz 400 mg co 4 tygodnie) produktu Cimzia podawanego w porównaniu z placebo, oceniano w trwającej 18 tygodni wstępnej fazie badania klinicznego, przeprowadzonej metodą otwartej próby oraz trwającym 16 tygodni randomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, rozpoznanym w oparciu o kryteria *American College of Rheumatology* (ACR), u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na leczenie metotreksatem.

Pacjenci otrzymywali dawkę nasycającą produktu Cimzia wynoszącą 400 mg w 0., 2. i 4. tygodniu, a następnie dawkę produktu Cimzia 200 mg co 2 tygodnie w początkowym okresie badania przeprowadzonym metodą otwartej próby. Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie (uzyskali odpowiedź ACR 20) w 16. tygodniu badania, zostali losowo przydzieleni w 18. tygodniu do grupy otrzymującej produkt Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie, produkt Cimzia w dawce 400 mg co 4 tygodnie lub placebo w skojarzeniu z metotreksatem przez dodatkowe 16 tygodni (całkowity czas trwania badania wynosił 34 tygodnie). Te 3 grupy były zbliżone pod względem odpowiedzi klinicznej po aktywnej wstępnej fazie badania (odsetek odpowiedzi ACR 20 w 18. tygodniu: 83–84%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi ACR 20 uzyskany w 34. tygodniu badania. Wyniki uzyskane w 34. tygodniu przedstawiono w tabeli 7. W obu schematach leczenia produktem Cimzia wykazano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a wyniki uzyskane w 34. tygodniu były istotne statystycznie w porównaniu z placebo. Punkt końcowy, odpowiedź ACR 20 został osiągnięty zarówno w przypadku stosowania produktu Cimzia 200 mg co 2 tygodnie, jak i 400 mg co 4 tygodnie.

**Tabela 7 Odpowiedź ACR w badaniu klinicznym DoseFlex w 34. tygodniu**

<b>Schemat leczenia od 0. do 16. tygodnia</b>	<b>Cimzia 400 mg + MTX w 0., 2. i 4. tygodniu, następnie Cimzia 200 mg + MTX co 2 tygodnie</b>		
<b>Randomizowane badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Schemat leczenia od 18. do 34. tygodnia</b>	<b>Placebo + MTX  N = 69</b>	<b>Cimzia 200 mg + MTX co 2 tygodnie N = 70</b>	<b>Cimzia 400 mg + MTX co 4 tygodnie N = 69</b>
<b>ACR 20</b> wartość p*	45% nie dotyczy	67% 0,009	65% 0,017
<b>ACR 50</b> wartość p*	30% nie dotyczy	50% 0,020	52% 0,010
<b>ACR 70</b> wartość p*	16% nie dotyczy	30% 0,052	38% 0,005

\*Wartości p dotyczą porównań grup terapeutycznych (produkt Cimzia 200 mg w porównaniu z placebo i produkt Cimzia 400 mg w porównaniu z placebo) dokonywanych metodą regresji logistycznej (ze statystyką Walda) z uwzględnieniem czynników takich jak rodzaj leczenia.

### *Osiowa spondyloartropatia*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Cimzia zostały ocenione w wieloośrodkowym, randomizowanym, badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej (AS001), w którym udział wzięło 325 pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z osiową spondyloartropatią z początkiem choroby w wieku dorosłym trwającą co najmniej 3 miesiące, rozpoznaną na podstawie kryteriów klasyfikacji ASAS dla osiowej spondyloartropatii (ang. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*). Ogólna populacja pacjentów z osiową spondyloartropatią obejmowała subpopulacje ze zmianami radiograficznymi i bez (osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych [nr-axSpA]) zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Pacjenci mieli aktywną postać choroby, co stwierdzano na podstawie następujących kryteriów: wskaźnika aktywności choroby BASDAI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)  $\geq 4$ , bólu kręgosłupa o nasileniu  $\geq 4$  w skali od 0 do 10 ocenianego za pomocą skali numerycznej (ang. *Numerical Rating Scale, NRS*) oraz podwyższonego CRP lub stwierdzenia

cech zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu metodą rezonansu magnetycznego. Pacjenci włączani do badania wykazywali niewystarczającą odpowiedź na przynajmniej jeden NLPZ lub jego nietolerancję. Ogółem u 16% pacjentów stosowano wcześniej antagonistów TNF. Pacjenci otrzymywali dawkę nasycającą produktu Cimzia 400 mg w tygodniach: 0, 2 i 4 (w obu ramionach terapii) lub placebo, a następnie 200 mg produktu Cimzia co 2 tygodnie lub 400 mg produktu Cimzia co 4 tygodnie albo placebo. 87,7% pacjentów otrzymało dodatkowo NLPZ. Głównym punktem końcowym dotyczącym oceny skuteczności był odsetek odpowiedzi ASAS20 w 12. tygodniu. Po 24-tygodniowym okresie leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo nastąpił 24-tygodniowy okres leczenia z zaślepieniem dawki oraz 156-tygodni otwartej próby. Maksymalny czas trwania badania wynosił 204 tygodnie. Wszyscy pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Cimzia zarówno w okresie z zaślepieniem dawki, jak i w okresie otwartej obserwacji. Łącznie 199 uczestników (61,2% pacjentów poddanych randomizacji) ukończyło 204-tygodniowe badanie.

#### Podstawowe wyniki skuteczności

W 12. tygodniu badania klinicznego AS001 odpowiedź ASAS20 uzyskano u 58% pacjentów, którzy otrzymywali produkt Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie oraz u 64% pacjentów otrzymujących produkt Cimzia w dawce 400 mg co 4 tygodnie w porównaniu z 38% pacjentami, którzy otrzymywali placebo ( $p < 0,01$ ). W populacji ogólnej odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź ASAS20, był istotny klinicznie i znacząco wyższy w grupach otrzymujących produkt Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie oraz 400 mg co 4 tygodnie niż w grupie otrzymującej placebo przy każdej wizycie od pierwszego tygodnia do tygodnia 24. ( $p \leq 0,001$  dla każdej wizyty). W tygodniach 12. i 24. odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 był wyższy w grupach leczonych produktem Cimzia w porównaniu do placebo.

Podobne rezultaty osiągnięto u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa oraz osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych. U kobiet w odpowiedziach ASAS20 nie było różnic istotnych statystycznie powyżej 12. tygodnia w porównaniu z placebo.

Poprawa w odniesieniu do skali ASAS 5/6, remisji częściowej i wskaźnika BASDAI-50 były istotne statystycznie w 12. tygodniu i 24. tygodniu i utrzymywały się do 48. tygodnia zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach. Podstawowe wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu klinicznym AS001 zostały zaprezentowane w tabeli 8.

Wśród pacjentów, którzy pozostali uczestnikami badania, poprawa w zakresie wymienionych wyżej głównych wyników dotyczących skuteczności utrzymała się do tygodnia 204. zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach.

**Tabela 8** Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności badania klinicznego AS001 (odsetek pacjentów)

Parametry	Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa		Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych		Osiowa spondyloartropatia Cała populacja	
	Placebo N = 57	Wszystkie schematy dawkowania produktu Cimzia <sup>(a)</sup> N = 121	Placebo N = 50	Wszystkie schematy dawkowania produktu Cimzia <sup>(a)</sup> N = 97	Placebo N = 107	Wszystkie schematy dawkowania produktu Cimzia <sup>(a)</sup> N = 218
<b>ASAS20<sup>(b,c)</sup></b>						
12 tydzień	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%*
24 tydzień	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
<b>ASAS40<sup>(c,d)</sup></b>						
12 tydzień	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
24 tydzień	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**

Parametry	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa		Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych		Osiowa spondyloartropatia Cała populacja	
	Placebo N = 57	Wszystkie schematy dawkowania produktu Cimzia <sup>(a)</sup> N = 121	Placebo N = 50	Wszystkie schematy dawkowania produktu Cimzia <sup>(a)</sup> N = 97	Placebo N = 107	Wszystkie schematy dawkowania produktu Cimzia <sup>(a)</sup> N = 218
<b>ASAS 5/6<sup>(c,d)</sup></b>						
12 tydzień	9%	42% **	8%	44% **	8%	43% **
24 tydzień	5%	40% **	4%	45% **	5%	42% **
<b>Częściowa remisja<sup>(c,d)</sup></b>						
12 tydzień	2%	20% **	6%	29% **	4%	24% **
24 tydzień	7%	28% **	10%	33% **	9%	30% **
<b>BSDAI 50<sup>(c,d)</sup></b>						
12 tydzień	11%	41% **	16%	49% **	13%	45% **
24 tydzień	16%	49% **	20%	57% **	18%	52% **

<sup>(a)</sup> Wszystkie schematy dawkowania produktu Cimzia = dane dotyczą produktu Cimzia podawanego w dawce 200 mg co 2 tygodnie poprzedzoną dawką nasycającą wynoszącą 400 mg w tygodniu 0, 2 i 4 oraz 400 mg co 4 tygodnie poprzedzoną dawką nasycającą wynoszącą 400 mg w tygodniach 0, 2 i 4

<sup>(b)</sup> Wyniki dotyczą grupy poddanej randomizacji

<sup>(c)</sup> Wartości p dotyczą porównań grup terapeutycznych dokonywanych metodą regresji logistycznej (ze statystyką Walda) z uwzględnieniem czynników takich jak rodzaj leczenia i region.

<sup>(d)</sup> Pełna analizowana grupa

\* p≤0,05, Cimzia vs placebo

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

### *Ruchomość kręgosłupa*

Ruchomość kręgosłupa była oceniana w części badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo, z wykorzystaniem wskaźnika BASMI w kilku punktach czasowych, w tym na początku badania, w tygodniu 12. i 24. Różnice istotne klinicznie i statystycznie pomiędzy pacjentami leczonymi produktem Cimzia a pacjentami otrzymującymi placebo wykazano dla każdej wizyty, po wizycie początkowej. Stwierdzono trend w kierunku większej różnicy w porównaniu z placebo u pacjentów z nr-axSpA niż ZZSK, co może być spowodowane mniejszym przewlekłym strukturalnym uszkodzeniem u pacjentów z nr-axSpA.

U pacjentów, którzy kontynuowali udział w badaniu, poprawa w zakresie liniowego wskaźnika BASMI uzyskana w tygodniu 24. została utrzymana do tygodnia 204.

### *Ocena stanu czynnościowego i jakości życia związanej ze stanem zdrowia*

W badaniu klinicznym AS001 pacjenci leczeni produktem Cimzia zgłaszali znaczną poprawę stanu czynnościowego ocenianego za pomocą skali BASFI oraz odczuwania ogólnego i nocnego bólu pleców ocenianego za pomocą skali numerycznej w porównaniu do placebo. Pacjenci leczeni produktem Cimzia zgłaszali znaczną poprawę w zakresie zmęczenia ocenianego za pomocą odpowiedniej części skali BASDAI oraz jakości życia zależnej od stanu zdrowia mierzonej za pomocą kwestionariusza QoL dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ASQoL), oraz zdrowia fizycznego i psychicznego ocenianego za pomocą kwestionariusza SF-36 (ang. *SF-36 Physical and Mental Component Summaries*) we wszystkich domenach i poddomenach w porównaniu do placebo. Pacjenci przyjmujący produkt Cimzia, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, wykazali na podstawie Kwestionariusza Wydajności Pracy (ang. *Work Productivity Survey*) istotną statystycznie poprawę aktywności zawodowej i domowej związanej z osiową spondyloartropatią. U pacjentów, którzy pozostali uczestnikami badania, poprawa w odniesieniu do wyżej wymienionych wyników w dużym stopniu utrzymała się do tygodnia 204.

### *Zahamowanie zapalenia w obrazie rezonansu magnetycznego*

W obrazowym badaniu cząstkowym obejmującym 153 pacjentów, przeprowadzonym metodą rezonansu magnetycznego oceniono objawy zapalenia w 12. tygodniu, a wynik wyrażono w postaci zmiany oceny w skali SPARCC (ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) w odniesieniu do wartości wyjściowych dla stawów krzyżowo-biodrowych i wyniku w skali ASSpiMRI z modyfikacją berlińską dla stawów kręgosłupa. W 12. tygodniu zaobserwowano znaczące zahamowanie objawów zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa u pacjentów leczonych produktem Cimzia (wszystkie schematy dawkowania) zarówno w populacji ogólnej osiowej spondyloartropatii, jak i w subpopulacji zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych.

U pacjentów, którzy kontynuowali udział w badaniu i u których odnotowano wartości wyjściowe oraz w tygodniu 204., zahamowanie objawów zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych (n = 72) i kręgosłupa (n = 82) w dużym stopniu utrzymało się do tygodnia 204. w ogólnej populacji chorych na spondyloartropatię osiową, jak i w subpopulacjach ZZSK i nr-axSpA.

### *Łuszczycowe zapalenie stawów*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Cimzia oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (PsA001) u 409 pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z czynną postacią łuszczycowego zapalenia stawów z początkiem choroby w wieku dorosłym, trwającą conajmniej 6 miesięcy, rozpoznaną na podstawie kryteriów CASPAR (ang. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*). U pacjentów  $\geq 3$  stawów było obrzękniętych i bolesnych, występowało zwiększone stężenie białek ostrej fazy. Pacjenci mieli też czynne łuszczycowe zmiany skórne lub stwierdzoną łuszczycę w przeszłości, a wcześniejsza terapia za pomocą jednego lub więcej LMPCh zakończyła się niepowodzeniem. Dopuszczono wcześniejszą terapię jednym antagonistą TNF i 20% pacjentów stosowało wcześniej antagonistę TNF. Pacjentom podawano dawkę nasycającą 400 mg produktu Cimzia w 0., 2. i 4. tygodniu (w obu ramionach terapii) lub placebo, a następnie produkt Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie lub produkt Cimzia w dawce 400 mg co 4 tygodnie, lub placebo co 2 tygodnie. Pacjenci przyjmujący jednocześnie NLPZ i tradycyjne LMPCh stanowili odpowiednio 72,6% i 70,2%. Dwoma pierwszorzędownymi punktami końcowymi był odsetek pacjentów, którzy uzyskają odpowiedź ACR 20 w 12. tygodniu, oraz zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. *modified Total Sharp Score*, mTSS) w 24. tygodniu. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Cimzia u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, u których głównym objawem było zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych lub osiowa spondyloartropatia nie została poddana oddzielnej analizie.

Po 24-tygodniowym okresie leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo, nastąpił 24-tygodniowy okres leczenia z zaślepieniem dawki oraz 168-tygodni otwartej próby. Maksymalny czas trwania badania wynosił 216 tygodni. Wszyscy pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Cimzia zarówno w okresie stosowania metody z zaślepieniem dawki, jak i w okresie otwartej obserwacji. Łącznie 264 uczestników (64,5% pacjentów poddanych randomizacji) ukończyło 216-tygodniowe badanie.

### *Odpowiedź w według kryteriów ACR*

Pacjenci przyjmujący produkt Cimzia uzyskiwali znacząco częściej (na poziomie istotnym statystycznie) odpowiedź ACR 20 w 12. tygodniu i 24. tygodniu w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo ( $p < 0,001$ ). Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR 20, był istotny klinicznie w grupach otrzymujących produkt Cimzia 200 mg co 2 tygodnie i produkt Cimzia 400 mg co 4 tygodnie w porównaniu z grupą otrzymującą placebo podczas każdej wizyty lekarskiej po ocenie wyjściowej aż do 24. tygodnia (nominalna wartość  $p \leq 0,001$  podczas każdej wizyty). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cimzia odnotowano również istotną poprawę w odniesieniu do odsetków odpowiedzi ACR 50 i 70. W 12. i 24. tygodniu u pacjentów przyjmujących produkt Cimzia (nominalna wartość  $p < 0,01$ ) obserwowano poprawę parametrów związanych z objawami obwodowymi typowymi dla łuszczycowego zapalenia stawów (np. liczba obrzękniętych stawów, liczba bolesnych/tkliwych stawów, zapalenie palców i zapalenie przyczepów ścięgniętych). Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności badania klinicznego PsA001 podano w tabeli 9.

**Tabela 9 Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności badania klinicznego PsA001 (odsetek pacjentów)**

<b>Odpowiedź</b>	<b>Placebo N = 136</b>	<b>Cimzia<sup>(a)</sup> 200 mg co 2 tygodnie N = 138</b>	<b>Cimzia<sup>(b)</sup> 400 mg co 4 tygodnie N = 135</b>
<b>ACR20</b>			
12. tydzień	24%	58% **	52% **
24. tydzień	24%	64% **	56% **
<b>ACR50</b>			
12. tydzień	11%	36% **	33% **
24. tydzień	13%	44% **	40% **
<b>ACR70</b>			
12. tydzień	3%	25% **	13% *
24. tydzień	4%	28% **	24% **
<b>Odpowiedź</b>	<b>Placebo N = 86</b>	<b>Cimzia<sup>(a)</sup> 200 mg co 2 tygodnie N = 90</b>	<b>Cimzia<sup>(b)</sup> 400 mg co 4 tygodnie N = 76</b>
<b>PASI 75<sup>(c)</sup></b>			
<b>12. tydzień</b>	14%	47% ***	47% ***
<b>24. tydzień</b>	15%	62% ***	61% ***
<b>48. tydzień</b>	nie dotyczy	67%	62%

<sup>(a)</sup> Produkt Cimzia podawany co 2 tygodnie, poprzedzony dawką nasycającą w wysokości 400 mg w 0., 2. i 4. tygodniu.

<sup>(b)</sup> Produkt Cimzia podawany co 4 tygodnie, poprzedzony dawką nasycającą w wysokości 400 mg w 0., 2. i 4. tygodniu.

<sup>(c)</sup> U osób o wyjściowej wartości wskaźnika BSA (ang. *body surface area*, powierzchnia ciała zajęta przez zmiany łuszczycowe) wynoszącej przynajmniej 3%.

\*p < 0,01: Cimzia w porównaniu z placebo.

\*\*p < 0,001: Cimzia w porównaniu z placebo.

\*\*\*p < 0,001 (wartość nominalna): Cimzia w porównaniu z placebo.

Wyniki dotyczą grupy poddanej randomizacji. Różnice wynikające z zastosowania różnego leczenia: Cimzia 200 mg–placebo, Cimzia 400 mg–placebo (oraz odpowiadający 95-procentowy przedział ufności i wartość p) oszacowano za pomocą dwustronnego standardowego asymptotycznego testu Walda. Pacjenci, którzy ukończyli badanie lub pacjenci z brakującymi danymi byli klasyfikowani jako "brak odpowiedzi" (ang. *Non-Responder Imputation*, NRI).

Spośród 273 pacjentów pierwotnie losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt Cimzia 200 mg co 2 tygodnie i produkt Cimzia 400 mg co 4 tygodnie 237 (86,8%) nadal stosowało leczenie w 48. tygodniu. Spośród 138 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt Cimzia 200 mg co 2 tygodnie odpowiednio 92, 68 i 48 osób uzyskało odpowiedź ACR 20/50/70 w tygodniu 48. Spośród 135 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt Cimzia 400 mg co 4 tygodnie odpowiednio 89, 62 i 41 osób uzyskało odpowiedź ACR 20/50/70.

U pacjentów, którzy pozostali uczestnikami badania, odsetki odpowiedzi ACR 20, 50 i 70 zostały utrzymane do tygodnia 216. Dotyczyło to także pozostałych parametrów odnoszących się objawów obwodowych (np. liczba obrzękniętych stawów, liczba bolesnych/tkliwych stawów, zapalenie palców i zapalenie przyczepów ścięgniastych).

#### *Odpowiedź radiologiczna*

W badaniu klinicznym PsA001 zahamowanie progresji uszkodzeń strukturalnych oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (mTSS) i jej składnikach, skali oceny nadżerek i skali oceny zwężenia szpar stawowych w 24. tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Skalę mTSS zmodyfikowano pod kątem łuszczycowego zapalenia stawów poprzez dodanie stawów międzypaliczkowych dalszych rąk. Leczenie produktem Cimzia hamowało postęp choroby w badaniu radiologicznym w porównaniu ze stosowaniem placebo w 24. tygodniu, co opisywano jako zmianę wyjściowej wartości całkowitego wyniku mTSS (średnia

wyliczona za pomocą metody najmniejszych kwadratów [ $\pm$ błąd standardowy] wynosiła 0,28 [ $\pm$ 0,07] w grupie placebo w porównaniu z 0,06 [ $\pm$  0,06] w grupie otrzymującej produkt Cimzia – wszystkie dawki;  $p = 0,007$ ). Zahamowanie postępów choroby w badaniu radiologicznym utrzymywało się u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia nawet do 48. tygodnia w podgrupie pacjentów z podwyższonym ryzykiem radiologicznej progresji choroby (pacjenci, u których wyjściowa wartość mTSS wynosiła  $> 6$ ). Zahamowanie progresji radiologicznej zostało utrzymane do tygodnia 216. u pacjentów, którzy nadal brali udział w badaniu.

#### *Ocena stanu czynnościowego i jakości życia związanej ze stanem zdrowia*

W badaniu klinicznym PsA001 pacjenci przyjmujący produkt Cimzia zgłaszali znaczącą poprawę stanu czynnościowego ocenianego przy pomocy wskaźnika niepełnosprawności – kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*, HAQ-DI), zmniejszenie bólu ocenianego przez pacjenta (ang. *Patient Assessment of Arthritis Pain*, PAAP) i zmniejszenie zmęczenia ocenianego na podstawie skali FAS (ang. *Fatigue Assessment Scale*) w porównaniu z placebo. Pacjenci przyjmujący produkt Cimzia zgłaszali znaczącą poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza dotyczącego jakości życia chorych na łuszczycowe zapalenie stawów (PsAQoL) i kwestionariusza SF-36 (komponenta mentalna i fizykalna) oraz związanej z łuszczycowym zapaleniem stawów wydajności w miejscu pracy i w domu, ocenianej według Kwestionariusza Wydajności Pracy (ang. *Work Productivity Survey*) w porównaniu z placebo. Poprawa w zakresie wymienionych wyżej wyników utrzymywała się do tygodnia 216.

#### Immunogenność

##### Reumatoidalne zapalenie stawów

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, całkowity odsetek pacjentów, u których występowały przeciwciała przeciwko produktowi Cimzia (wykrywane co najmniej jednokrotnie) wynosił 9,6%. U około jednej trzeciej pacjentów z dodatnimi wynikami badań wykrywających przeciwciała stwierdzono przeciwciała o działaniu neutralizującym *in vitro*. W punkcie początkowym badania, u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne leki immunosupresyjne (MTX) częstość występowania przeciwciał była mniejsza niż u pacjentów nie przyjmujących leków immunosupresyjnych. Wytwarzanie przeciwciał wiązało się ze zmniejszeniem stężenia leku w osoczu, a u niektórych pacjentów towarzyszyła temu mniejsza skuteczność działania.

W dwóch długoterminowych (do 5 lat ekspozycji na lek) badaniach w warunkach otwartej próby łączny odsetek pacjentów, u których co najmniej raz wykryto przeciwciała przeciwko produktowi Cimzia, wynosił 13% (w tym u 8,4% wytwarzanie przeciwciał przeciwko produktowi Cimzia miało charakter przejściowy, a u kolejnych 4,7% – trwały). Łączny odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia przeciwciał i trwałym obniżeniem stężenia leku w osoczu oszacowano na 9,1%. Podobnie jak w badaniach z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej, dodatni wynik oznaczenia przeciwciał był u części pacjentów związany ze zmniejszeniem skuteczności leczenia.

Model farmakodynamiczny oparty na wynikach badań klinicznych III fazy przewiduje, że w ciągu 6 miesięcy podczas stosowania produktu Cimzia w monoterapii według zalecanego schematu dawkowania (200 mg co 2 tygodnie po przyjęciu dawki wysycającej), u około 15% pacjentów zostaną wytworzone przeciwciała. W leczeniu skojarzonym z metotreksatem liczba ta ulega zmniejszeniu wraz ze zwiększeniem dawek metotreksatu. Dane te są zgodne z danymi zaobserwowanymi.

##### Osiowa spondyloartropatia

Ogólny odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko produktowi Cimzia wykrytymi co najmniej jeden raz do 24. tygodnia wynosił 4,4% w kontrolowanym placebo badaniu III fazy u pacjentów z osiową spondyloartropatią. Wytwarzanie przeciwciał było związane z obniżonym stężeniem produktu w osoczu.

W trakcie całego okresu badania (do 192 tygodni) całkowity odsetek pacjentów, u których przynajmniej raz wykryto przeciwciała przeciwko produktowi Cimzia, wyniósł 9,6% (u 4,8% tworzenie przeciwciał miało charakter przejściowy, a u kolejnych 4,8% — utrzymujący się).



Całkowity odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał i utrzymującym się obniżeniem stężenia leku w osoczu oszacowano na 6,8%.

#### Łuszczycowe zapalenie stawów

Ogólny odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko produktowi Cimzia wykrytymi co najmniej jeden raz do 24. tygodnia wynosił 11,7% w kontrolowanym placebo badaniu III fazy u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Wytwarzanie przeciwciał było związane ze zmniejszonym stężeniem produktu w osoczu.

W trakcie całego okresu badania (do 4 lat ekspozycji) całkowity odsetek pacjentów, u których przynajmniej raz wykryto przeciwciała przeciwko produktowi Cimzia, wyniósł 17,3% (u 8,7% tworzenie przeciwciał miało charakter przejściowy, a u kolejnych 8,7% — utrzymujący się). Całkowity odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał i utrzymującym się obniżeniem stężenia leku w osoczu oszacowano na 11,5%.

#### Wszystkie wskazania

Powyższe dane wskazują odsetek pacjentów, u których wyniki badań w kierunku przeciwciał przeciwko produktowi Cimzia uznano za dodatnie na podstawie testu ELISA. Wyniki te w znacznym stopniu zależą od czułości i swoistości oznaczeń. Ponadto na obserwowaną częstość występowania przeciwciał w danym teście może wpływać szereg czynników, w tym metoda przygotowania próbek, czas pobrania próbek, jednocześnie stosowane produkty lecznicze oraz choroba podstawowa. Z tego względu porównanie częstości występowania przeciwciał przeciwko produktowi Cimzia z danymi dla innych antagonistów TNF jest niewłaściwe.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Stężenia certolizumabu pegol w osoczu były w przybliżeniu proporcjonalne do dawki. Właściwości farmakokinetyczne obserwowane u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów były zgodne z obserwacjami dokonanymi u osób zdrowych.

#### Wchłanianie

Po podaniu podskórnym maksymalne stężenia certolizumabu pegol w osoczu uzyskiwano pomiędzy 54 i 171 godziną od wstrzyknięcia. Biodostępność (F) certolizumabu pegol po podaniu podskórnym w porównaniu z podaniem dożylnym wynosi około 80% (zakres od 76% do 88%).

#### Dystrybucja

W analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, pozorną objętość dystrybucji (V/F) oszacowano na 8,01 l.

#### Biotransformacja i eliminacja

Pegylacja, czyli kowalentne przyłączenie polimerów polietylenoglikolowych (PEG) do cząsteczek białka opóźnia wydalanie powstałych cząstek z krążenia poprzez szereg mechanizmów, w tym zmniejszony klirens nerkowy, zmniejszoną proteolizę i zmniejszoną immunogenność. Certolizumab pegol jest fragmentem przeciwciała Fab' sprzężonym z PEG w celu wydłużenia okresu półtrwania końcowej fazy eliminacji Fab' do wartości porównywalnych z okresem półtrwania kompletnej cząsteczki przeciwciała. Okres półtrwania końcowej fazy eliminacji ( $t_{1/2}$ ) wynosił około 14 dni dla wszystkich badanych dawek.

W analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wartość klirensu po podaniu podskórnym oceniano na 21,0 ml/h, przy zmienności osobniczej 30,8% (CV) i zmienności między dawkami 22,0%. Obecność przeciwciał przeciwko certolizumabowi pegol powodowała około trzykrotny wzrost klirensu. W porównaniu z osobą o masie ciała 70 kg klirens u osób chorych z RZS o masie ciała 40 kg i 120 kg jest odpowiednio mniejszy o 29% i większy o 38%.

Fragment Fab' składa się z cząsteczek białek i w procesie proteolizy ulega rozkładowi do peptydów i aminokwasów. Odłączona cząsteczka PEG jest szybko usuwana z osocza i w nieznanym stopniu wydzielana przez nerki.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie przeprowadzono specjalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę certolizumabu pegol ani frakcji PEG. Jednak analiza populacyjna danych farmakokinetycznych u osób z lekko zaburzoną czynnością nerek nie wykazała wpływu na klirens kreatyniny. Z uwagi na niewystarczające dane nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania w przypadku zaburzeń czynności nerek o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. Farmakokinetyka frakcji PEG prawdopodobnie jest zależna od czynności nerek, ale nie była oceniana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono specjalnych badań oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę certolizumabu pegol.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Nie przeprowadzono specjalnych badań u osób w podeszłym wieku. Nie zaobserwowano zależności od wieku w analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, wśród których było 78 osób (13,2% badanej populacji) w wieku 65 lat lub więcej, a najstarsza osoba miała 83 lata.

#### Płeć

Płeć nie miała wpływu na farmakokinetykę certolizumabu pegol. Ponieważ klirens zmniejsza się przy mniejszej masie ciała, w przypadku kobiet całkowity wpływ certolizumabu pegol na organizm może być większy.

#### Związek między właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi

W oparciu o dane z badań klinicznych II i III fazy populacyjna zależność typu ekspozycja-odpowiedź została ustalona na podstawie średniego stężenia certolizumabu pegol w osoczu w okresie pomiędzy kolejnymi dawkami ( $C_{avg}$ ) a skutecznością leku (odpowiedź ACR 20). Typowe  $C_{avg}$  zapewniające połowę maksymalnej wartości prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi ACR 20 (EC50) wynosiło 17  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 10-23  $\mu\text{g/ml}$ ).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Kluczowe badania niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa były prowadzone u małp makaków. U szczurów i małp stosowano dawki większe od dawek podawanych u ludzi. Badania histopatologiczne wykazały wakuolizację komórek, występującą głównie w makrofagach różnych narządów (takich jak węzły chłonne, miejsca wstrzyknięcia leku, śledziona, nadnercza, macica, splot naczyniówkowy mózgu i komórki nabłonka splotu naczyniówkowego). Zaobserwowane zmiany mogły być spowodowane wychwytem fragmentu PEG przez komórki. Badania czynnościowe *in vitro* z użyciem ludzkich zwakuolizowanych makrofagów wskazują, że wszystkie badane funkcje były zachowane. Badania na szczurach wykazały, że > 90% PEG ulegało wydaleniu w ciągu 3 miesięcy po podaniu dawki pojedynczej, głównie z moczem.

Certolizumab pegol nie reaguje krzyżowo z TNF gryzoni. Dlatego badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzono z użyciem reagenta homologicznego, który rozpoznawał TNF szczura. Wartość tych danych dla oceny ryzyka u ludzi może być niewystarczająca. Nie obserwowano szkodliwego wpływu na stan zdrowia matek, płodność samic, wskaźniki dotyczące rozwoju zarodka i płodu oraz wskaźniki około- i poporodowe u szczurów po zastosowaniu pegylowanego fragmentu Fab' przeciwciała przeciwko TNF $\alpha$  gryzoni (cTN3 PF) i trwałym zahamowaniu TNF $\alpha$ . U samców szczura obserwowano zmniejszoną ruchliwość plemników i tendencję do spadku ich liczebności.

Badania dystrybucji wykazały, że przenikanie cTN3 PF przez łożysko i mleko do układu krążenia płodu i noworodka jest nieistotne. Dane z ludzkiego modelu transportu łożyskowego w obwodzie zamkniętym *in vitro* wskazują, że poziom transportu przez łożysko do płodu jest niski lub nieistotny (patrz punkt 4.6).

W badaniach przedklinicznych nie wykazano działania mutagennego ani klastogennego. Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego certolizumabu pegol.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu octan  
Sodu chlorek  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

### **6.3 Okres ważności**

18 miesięcy.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

1 ml ampułkostrzykawka (szkło typu I) z tłokiem uszczelniającym (z gumy bromobutyłowej) zawierająca 200 mg certolizumabu pegol.

Opakowanie zawiera 2 ampułkostrzykawki i 2 gaziki nasączone alkoholem.

Opakowanie zbiorcze, które zawiera 6 ampułkostrzykawk (3 opakowania po 2 ampułkostrzykawki) i 6 gazików nasączonych alkoholem (3 opakowania po 2 gaziki).

Opakowanie zbiorcze, które zawiera 10 ampułkostrzykawk (5 opakowań po 2 ampułkostrzykawki) i 10 gazików nasączonych alkoholem (5 opakowań po 2 gaziki).

Opakowanie zawiera 2 ampułkostrzykawki z osłoną igły i 2 gaziki nasączone alkoholem (do zastosowania wyłącznie przez pracowników służby zdrowia).

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Pełna instrukcja dotycząca przygotowania i podania produktu Cimzia w ampułkostrzykawce znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do użytku jednorazowego.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 października 2009  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 maja 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml.

Certolizumab pegol jest rekombinowanym, humanizowanym fragmentem Fab' przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (TNF $\alpha$ ), uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach *Escherichia coli* i sprzęganym z polietylenoglikolem (PEG).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Roztwór klarowny do opalizującego, bezbarwny do żółtego. pH roztworu wynosi około 4,7.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt Cimzia w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany:

- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARDs), w tym na MTX, jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy MTX jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.
- W leczeniu ciężkiego, czynnego i progresywnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX lub innymi LMPCh.

Wykazano, że produkt Cimzia podawany w skojarzeniu z MTX zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

#### Osiowa spondyloartropatia

Produkt Cimzia jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnej osiowej spondyloartropatii o ciężkim nasileniu, która obejmuje:

#### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Dorośli z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują.

#### Osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

Dorośli z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują.

### Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt Cimzia w skojarzeniu z MTX jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów, jeśli odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh jest niewystarczająca.

Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Szczegóły dotyczące działania terapeutycznego, patrz punkt 5.1.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia chorób, w których produkt Cimzia jest wskazany. Pacjenci powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

### Dawkowanie

#### Dawka nasycająca

Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Podczas stosowania produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów i w łuszczycowym zapaleniu stawów, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu.

#### Dawka podtrzymująca

##### *Reumatoidalne zapalenie stawów*

Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie. W trakcie leczenia produktem Cimzia, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu.

##### *Osiowa spondyloartropatia*

Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.

##### *Łuszczycowe zapalenie stawów*

Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie. Podczas stosowania produktu Cimzia należy kontynuować podawanie metotreksatu, jeśli wskazane.

W powyższych wskazaniach, dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia nie uzyskano korzyści terapeutycznej.

### Pominięcie dawki

Pacjenci, którzy pominęli dawkę produktu Cimzia powinni przyjąć następną dawkę tak szybko jak tylko sobie o niej przypomną i następnie kontynuować stosowanie produktu, zgodnie z zaleconym przez lekarza schematem dawkowania.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Dzieci i młodzież (< 18 lat)*

Dotychczas nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Cimzia u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

*Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat)*

Dostosowanie dawki nie jest konieczne. Analizy populacyjne danych farmakokinetycznych wykazały brak zależności od wieku (patrz punkt 5.2).

*Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu Cimzia w wymienionych grupach pacjentów, dlatego nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Lek należy podawać tylko we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość wstrzykiwacza półautomatycznego (1 ml). Miejsca odpowiednie do wykonania wstrzyknięcia to udo lub brzuch.

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania z wykorzystaniem wstrzykiwacza półautomatycznego, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt Cimzia, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV według NYHA) (patrz punkt 4.4).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Zakażenia

Pacjentów należy starannie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń, w tym również gruźlicy, przed, podczas i po leczeniu produktem Cimzia. Ponieważ wydalanie certolizumabu pegol z organizmu może trwać do 5 miesięcy, kontrolę stanu pacjenta należy prowadzić przez cały ten okres (patrz punkt 4.3).

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Cimzia u pacjentów z istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi, do czasu opanowania zakażenia (patrz punkt 4.3).

Należy starannie obserwować pacjentów, u których podczas leczenia produktem Cimzia wystąpi nowe zakażenie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe ciężkie zakażenie, podawanie produktu Cimzia należy przerwać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Cimzia u pacjentów z nawracającymi lub oportunistycznymi zakażeniami w wywiadzie lub w przypadkach, które mogą predysponować do zakażeń, w tym podczas jednoczesnego podawania leków immunosupresyjnych.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów typowe objawy zakażenia, w tym gorączka, mogą być słabiej wyrażone z przyczyn związanych z chorobą podstawową lub przyjmowanymi lekami. Dlatego wczesne wykrywanie każdego zakażenia, w szczególności nietypowych obrazów klinicznych ciężkiego zakażenia, ma kluczowe znaczenie w celu zmniejszenia opóźnień w diagnozowaniu i wdrażaniu odpowiedniego leczenia.

U pacjentów otrzymujących produkt Cimzia, opisywano występowanie ciężkich zakażeń, w tym posocznicy i gruźlicy (w tym postaci prosówkowej, rozsianej i pozapłucnej) oraz zakażeń oportunistycznych (np. histoplazmozy, nokardiozy, kandydoz). Niektóre z tych zdarzeń kończyły się zgonem.

## Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia, u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania w celu wykrycia zarówno czynnego, jak i utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy. Badania powinny uwzględniać szczegółowy wywiad lekarski u pacjentów, którzy w przeszłości chorowali na gruźlicę lub mogli być narażeni na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi w przeszłości i (lub) obecnie. U wszystkich pacjentów należy wykonać odpowiednie badania przesiewowe, np. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Wskazane jest odnotowanie tych badań w Karcie Ostrzegawczej dla Pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, szczególnie u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z obniżoną odpornością.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia lub w jego trakcie, nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Cimzia lub należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.3).

W przypadku podejrzenia gruźlicy utajonej („latentnej”), należy zalecić konsultacje u lekarza specjalizującego się w leczeniu gruźlicy. We wszystkich poniżej opisanych przypadkach, należy starannie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z leczenia produktem Cimzia.

W przypadku rozpoznania gruźlicy utajonej, przed rozpoczęciem stosowania produktu Cimzia należy zastosować leczenie przeciwgruźlicze zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Cimzia należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego również w przypadku pacjentów, którzy mieli w przeszłości czynną lub utajoną gruźlicę i u których nie jest możliwe potwierdzenie przebycia odpowiedniego leczenia oraz u pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko gruźlicy pomimo ujemnego wyniku badania w kierunku utajonej gruźlicy. Jeśli istnieje jakiegokolwiek podejrzenie występowania gruźlicy utajonej, niezależnie od wykonanych szczepień BCG, przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia należy rozważyć przeprowadzenie biologicznych badań przesiewowych w kierunku gruźlicy.

Pomimo wcześniejszego lub trwającego profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym produktem Cimzia, wystąpiły przypadki aktywnej gruźlicy. W czasie stosowania produktu Cimzia gruźlica rozwinęła się ponownie u niektórych pacjentów wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłoszenia się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych (np. uporczywego kaszlu, wyniszczenia/utruty masy ciała, stanu podgorączkowego lub apatii) wskazujących na możliwość zakażenia gruźlicą w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem Cimzia.

## Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B występowała u pacjentów, którzy są przewlekłymi nosicielami wirusa HBV (np. obecność antygenu HBS) i którzy otrzymywali lek z grupy antagonistów TNF, w tym certolizumab pegol. Niektóre przypadki zakończyły się zgonem.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia, pacjentów należy zbadać czy występuje u nich zakażenie wirusem HBV. W przypadku pacjentów, u których wynik testu jest pozytywny, zalecana jest konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem Cimzia, powinni być starannie monitorowani pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów czynnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w skojarzeniu z leczeniem antagonistami TNF w celu zahamowania reaktywacji HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem Cimzia i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.



### Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Potencjalny wpływ leczenia antagonistami TNF na rozwój złośliwych procesów nowotworowych nie jest znany. Należy zachować ostrożność decydując o leczeniu antagonistami TNF pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub kontynuowaniu leczenia pacjentów, u których rozwinął się proces nowotworowy.

Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwego ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia i innych antagonistów TNF, więcej przypadków chłoniaka i innych nowotworów złośliwych rozpoznawano u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej otrzymującymi placebo (patrz punkt 4.8). W okresie postmarketingowym opisywano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistą TNF. Wyjściowe ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym, wysoce aktywnym procesem zapalnym, co utrudnia ocenę ryzyka.

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Cimzia u pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub u pacjentów, u których kontynuowano leczenie po wystąpieniu nowotworu złośliwego.

### *Raki skóry*

U pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, włączając certolizumab pegol (patrz punkt 4.8) zgłaszano występowanie czerniaka oraz raka z komórek Merckela. Zalecane jest przeprowadzanie okresowych badań skóry, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia raka skóry.

### *Nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży*

U dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia w wieku  $\leq 18$  lat), po wprowadzeniu produktów do obrotu zgłaszano występowanie nowotworów złośliwych, w niektórych przypadkach śmiertelnych. Około połowę zgłoszonych przypadków nowotworów stanowiły chłoniaki. Pozostałe zgłoszenia dotyczyły różnych innych nowotworów, w tym rzadkich nowotworów złośliwych zazwyczaj związanych z immunosupresją. Nie można wykluczyć wystąpienia nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych za pomocą antagonistów TNF.

Podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych antagonistami TNF zgłaszano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego (ang. hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL). Ten rzadki chłoniak z komórek T ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj prowadzi do zgonu. Większość przypadków zgłaszanych w związku ze stosowaniem antagonistów TNF miało miejsce u nastolatków i młodych mężczyzn z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Prawie wszyscy z tych pacjentów jednocześnie z antagonistą TNF przyjmowali także leki immunosupresyjne, azatioprynę i (lub) 6-merkaptopurynę, w czasie rozpoznania lub wcześniej. U pacjentów leczonych produktem Cimzia nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego.

### Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie innego produktu z grupy antagonistów TNF, infliksymabu, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, odnotowano większą liczbę nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone z powodu nałogowego palenia tytoniu.

### Zastoinowa niewydolność serca

Produkt Cimzia jest przeciwwskazany w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). W badaniu klinicznym dotyczącym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. Opisywano również przypadki zastoinowej niewydolności serca u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących produkt Cimzia. Należy zachować ostrożność stosując produkt Cimzia u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II według NYHA). Leczenie produktem Cimzia należy przerwać u pacjentów, u których występują nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub nasilenie istniejących objawów.

### Reakcje hematologiczne

Rzadko donoszono o występowaniu pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej, w związku z zastosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Cimzia opisywano działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. leukopenia, pancytopenia, małopłytkowość) (patrz punkt 4.8). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Cimzia należy zalecić natychmiastową konsultację lekarską w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, błądź). U pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi nieprawidłowościami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Cimzia.

### Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF wiązało się w rzadkich przypadkach z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) zmian radiologicznych w przebiegu chorób demielinizacyjnych, w tym stwardnienia rozsianego. Przed rozpoczęciem podawania produktu Cimzia u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi o charakterze demielinizacyjnym, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły, należy dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem antagonistą TNF. U pacjentów leczonych produktem Cimzia donoszono o rzadkich przypadkach zaburzeń neurologicznych, w tym o napadach padaczkowych, zapaleniu nerwów lub neuropatii obwodowej.

### Reakcje nadwrażliwości

Po zastosowaniu produktu Cimzia rzadko opisywano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Niektóre z tych reakcji występowały po pierwszym podaniu produktu Cimzia. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości należy natychmiast zaprzestać podawania produktu Cimzia i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Dane dotyczące stosowania produktu Cimzia u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości na inny lek z grupy antagonistów TNF są niewystarczające, dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność.

### Immunosupresja

Ponieważ czynnik martwicy nowotworów (TNF) jest mediatorem zapalenia i modulatorem odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego, antagoniści TNF, w tym również produkt Cimzia, mogą działać immunosupresyjnie i wpływać na zdolność obrony organizmu przed zakażeniami i złośliwymi procesami nowotworowymi.

### Autoimmunizacja

Leczenie produktem Cimzia może powodować wytwarzanie przeciwciał przeciwjądrowych (ang. *antinuclear antibodies* - ANA) i w rzadkich przypadkach rozwój zespołu toczniopodobnego (patrz punkt 4.8). Wpływ długotrwałego stosowania produktu Cimzia na rozwój chorób autoimmunologicznych nie jest znany. Jeśli w wyniku stosowania produktu Cimzia u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny, leczenie musi zostać przerwane. Nie przeprowadzono badań produktu Cimzia w populacji chorych na toczeń (patrz punkt 4.8).

### Szczepienia

Pacjenci stosujący produkt Cimzia mogą stosować szczepionki, za wyjątkiem szczepionek żywych. Brak danych dotyczących odpowiedzi na żywe szczepionki lub wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia. Podczas leczenia produktem Cimzia nie należy stosować szczepionek żywych.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem chorych na reumatoidalne zapalenie stawów stwierdzono podobną odpowiedź w wytwarzaniu przeciwciał między grupą otrzymującą produkt Cimzia a grupą otrzymującą placebo, gdy szczepionkę polisacharydową przeciwko pneumokokom i szczepionkę przeciwko grypie podawano jednocześnie z produktem Cimzia. U pacjentów otrzymujących produkt Cimzia i jednocześnie metotreksat wystąpiła słabsza odpowiedź humoralna w porównaniu z pacjentami otrzymującymi tylko produkt Cimzia. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tej obserwacji.

### Jednoczesne stosowanie innych leków biologicznych

W badaniach klinicznych, w których stosowano jednocześnie anakinrę (antagonista interleukiny-1) lub abatacept (modulator CD28) w skojarzeniu z innym antagonistą TNF - etanerceptem, donoszono o występowaniu ciężkich zakażeń oraz neutropenii, bez dodatkowych korzyści terapeutycznych w porównaniu z zastosowaniem antagonisty TNF w monoterapii. Biorąc pod uwagę charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego innym antagonistą TNF z abataceptem lub anakinrą, podobne działania toksyczne mogą występować w przypadku połączenia anakinry lub abataceptu z innymi antagonistami TNF. Z tego względu nie zaleca się stosowania certolizumabu pegol w skojarzeniu z anakinrą lub abataceptem (patrz punkt 4.5).

### Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych produktem Cimzia jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić 14-dniowy okres półtrwania certolizumabu pegol. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Cimzia należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie.

### Czas kaolinowo-kefalinowy (ang. *activated partial thromboplastin time - APTT*)

Stwierdzono, że leczenie produktem Cimzia wpływa na wyniki niektórych testów układu krzepnięcia. Cimzia może powodować fałszywie zawyżone wartości w teście czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT) u pacjentów bez zaburzeń krzepnięcia. Zjawisko to obserwowano w przypadku zastosowania zautomatyzowanych testów PTT-Lupus Anticoagulant (LA) i Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) firmy Diagnostica Stago oraz testów HemosIL APTT-SP (ciekły) i HemosIL z krzemionką liofilizowaną firmy Instrumentation Laboratories. Możliwy jest wpływ na wyniki innych metod oznaczania APTT. Brak dowodów potwierdzających wpływ produktu Cimzia na proces krzepnięcia *in vivo*. Należy to uwzględnić podczas interpretacji nieprawidłowych wyników badań układu krzepnięcia u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia. Nie obserwowano wpływu na oznaczenia w testach czasu trombinowego (TT) i protrombinowego (PT).

### Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne wykazały, że u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat, w porównaniu z pacjentami młodszymi, ryzyko zakażeń było znacznie zwiększone, chociaż doświadczenia w tym zakresie są ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując produkt Cimzia u pacjentów w podeszłym wieku i zwrócić szczególną uwagę na możliwość występowania zakażeń.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych nie wykazała wpływu jednoczesnego leczenia metotreksatem, kortykosteroidami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i lekami przeciwbólowymi na farmakokinetykę certolizumabu pegol.

Nie zaleca się stosowania certolizumabu pegol w skojarzeniu z anakinrą oraz abataceptem (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie produktu Cimzia i metotreksatu nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę metotreksatu. W analizie porównawczej badań, farmakokinetyka certolizumabu pegol była podobna do obserwowanej wcześniej u osób zdrowych.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży w trakcie leczenia i przez co najmniej 5 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki produktu Cimzia.

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Cimzia u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach z zastosowaniem szczurzego przeciwciała przeciw TNF $\alpha$  nie wykazały wpływu na płodność lub uszkodzenia płodu. Jednak dane te są niewystarczające do oceny toksycznego wpływu na reprodukcję u ludzi (patrz punkt 5.3). Z uwagi na hamujący wpływ na TNF $\alpha$ , podawanie produktu Cimzia w czasie ciąży może zaburzać prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Cimzia u kobiet w ciąży.

Badania przedkliniczne wskazują na mały lub znikomy poziom transportu łożyskowego certolizumabu pegol (brak fragmentu Fc) (patrz punkt 5.3). Ograniczone dane kliniczne wskazują na niski poziom certolizumabu pegol w osoczu niemowląt urodzonych przez leczone nim kobiety. Z tego względu te dzieci mogą być obarczone zwiększonym ryzykiem zakażeń. Nie zaleca się podawania żywych szczepionek niemowlętom, które w okresie życia płodowego były narażone na kontakt z certolizumabem pegol przed upływem minimum 5 miesięcy od ostatniego podania produktu Cimzia matce podczas ciąży (patrz punkt 4.4).

##### Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących wydzielania certolizumabu pegol do mleka kobiecego lub zwierzęcego. Biorąc pod uwagę, że immunoglobuliny są wydzielane do mleka kobiecego, nie można wykluczyć ryzyka u niemowląt karmionych piersią. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią bądź kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia produktem Cimzia należy podjąć po przeanalizowaniu korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści wynikających z leczenia produktem Cimzia dla matki.

##### Płodność

U gryzoni obserwowano wpływ na parametry oceny ruchliwości plemników oraz tendencję do zmniejszenia liczby plemników bez widocznego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

W badaniu klinicznym oceniającym wpływ certolizumabu pegol na jakość nasienia, 20 zdrowych mężczyzn zrandomizowano do grupy, której podskórnym podano jedną dawkę 400 mg certolizumabu pegol lub do grupy placebo. W 14-tygodniowym okresie obserwacji nie zaobserwowano wpływu certolizumabu pegol na parametry jakości nasienia względem placebo.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Cimzia może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Po podaniu produktu Cimzia mogą wystąpić zawroty głowy (w tym zawroty głowy pochodzenia obwodowego, zaburzenia widzenia i uczucie zmęczenia) (patrz punkt 4.8).

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Zastosowanie produktu Cimzia badano u 4 049 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez 92 miesiące. Dane w tabeli 1 pochodzą przede wszystkim z badań klinicznych z grupą kontrolną placebo, z udziałem 2 965 otrzymujących produkt Cimzia i 1 137 pacjentów otrzymujących placebo w okresie kontrolnym.

W badaniach z grupą kontrolną placebo, okres ekspozycji na działanie leku u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia był około 4-krotnie dłuższy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Różnica ekspozycji wynikała głównie z faktu, że pacjenci otrzymujący placebo wykazywali większą tendencję do wczesnej rezygnacji z udziału w badaniu. Ponadto w badaniach RA-I i RA-II obowiązkowo wycofywano z udziału pacjentów niereagujących na leczenie w 16. tygodniu (większość z tych pacjentów otrzymywała placebo).

W kontrolowanych badaniach klinicznych, odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wynosił 4,4% w przypadku pacjentów leczonych produktem Cimzia i 2,7% w przypadku pacjentów otrzymujących placebo.

Najczęściej występujące działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów odnotowano w obrębie zakażeń i zarażeń pasożytniczych (14,4% pacjentów otrzymujących produkt Cimzia i 8,0% pacjentów otrzymujących placebo). Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania zgłoszono u 8,8% pacjentów otrzymujących produkt Cimzia i 7,4% pacjentów otrzymujących placebo, a zaburzenia skóry i tkanki podskórnej zgłoszono u 7,0% pacjentów przyjmujących produkt Cimzia i 2,4% pacjentów otrzymujących placebo.

#### Osiowa spondyloartropatia

Produkt Cimzia badano u 325 pacjentów z czynną osiową spondyloartropatią w ramach badania klinicznego AS001, przez okres do 4 lat obejmujący: 24-tygodnie z kontrolą placebo, 24-tygodnie z zaślepieniem dawki a następnie 156-tygodni otwartej próby. Profil bezpieczeństwa u pacjentów z osiową spondyloartropatią stosujących produkt Cimzia był zgodny z profilem bezpieczeństwa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i wcześniejszymi danymi uzyskanymi dla produktu Cimzia.

#### Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt Cimzia badano u 409 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w ramach badania klinicznego PsA001 przez okres do 4 lat, obejmujący: 24-tygodnie z kontrolą placebo, 24-tygodnie z zaślepieniem dawki a następnie 168-tygodni otwartej próby. Profil bezpieczeństwa u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stosujących produkt Cimzia był zgodny z profilem bezpieczeństwa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i wcześniejszymi danymi uzyskanymi dla produktu Cimzia.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 zamieszczonej poniżej przedstawiono działania niepożądane, które były zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu w reumatoidalnym zapaleniu stawów i których związek przyczynowy z zastosowaniem produktu Cimzia został uznany za co najmniej możliwy. Reakcje niepożądane zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją częstości występowania oraz układów i narządów. Częstość zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1 Działania niepożądane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)
	Niezbyt często	posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny), gruźlica (w tym gruźlica prosówkowa, rozsiana i pozapłucna), zakażenia grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne),
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Nowotwory krwi i układu chłonnego (włączając chłoniaki i białaczki), guzy narządów mięszkowych, raki skóry nie będące czerniakiem, zmiany przedrakowe (w tym leukoplakia jamy ustnej, znamiona barwnikowe) guzy łagodne i torbiele (w tym brodawczaki skórne)
	Rzadko	nowotwory żołądka i jelit, czerniak złośliwy
	Nieznana	rak z komórek Merkela*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)
	Niezbyt często	niedokrwistość, limfadenopatia, małopłytkowość, trombocytoza
	Rzadko	pancytopenia, splenomegalia, erytrocytoza, nieprawidłowa morfologia krwinek białych
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	zapalenia naczyń, toczeń rumieniowaty, nadwrażliwość na leki (w tym wstrząs anafilaktyczny), zaburzenia alergiczne, dodatnie wyniki oznaczeń autoprzeciwciał
	Rzadko	obrzęk naczynioruchowy, sarkoidoza, choroba posurowicza, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty)
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	zaburzenia tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała
	Rzadko	hemosyderoza
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	lęk i zaburzenia nastroju (w tym objawy towarzyszące)
	Rzadko	próba samobójcza, majaczenie, osłabienie sprawności intelektualnej
Zaburzenia układu nerwowego	Często	bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia
	Niezbyt często	neuropatie obwodowe, zawroty głowy, drżenie mięśniowe
	Rzadko	drgawki, zapalenie nerwu czaszkowego, zaburzenia koordynacji ruchów lub równowagi
	Nieznana	stwardnienie rozsiane*, zespół Guillain-Barre*
Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia), zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia,
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia obwodowego

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zaburzenia serca	Niezbyt często	kardiomiopatie (w tym niewydolność serca), niedokrwienie związane z chorobami tętnic wieńcowych, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca
	Rzadko	zapalenie osierdzia, blok przedsionkowo-komorowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	krwotok lub krwawienie (o dowolnej lokalizacji), nadkrzepliwość (w tym zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej), omdlenia, obrzęki (w tym obwodowe, twarzy), siniaki (w tym krwiaki, wybroczyny)
	Rzadko	udar mózgu, stwardnienie tętnic, zjawisko Raynauada, sinica marmurkowata, teleangiektazje
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	astma i objawy pokrewne, wysięk opłucnowy i objawy towarzyszące, przekrwienie i zapalenie dróg oddechowych, kaszel
	Rzadko	śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	nudności
	Niezbyt często	wodobrzusze, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka i jelit (o dowolnej lokalizacji), zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej i gardłowej
	Rzadko	odynofagia, wzmożona motoryka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)
	Niezbyt często	hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
	Rzadko	kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka
	Niezbyt często	łysienie, wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy (w tym łuszczycza krostkowa dłoni) i zaburzenia pokrewne, zapalenie skóry i egzema, zaburzenie gruczołów potowych, owrzodzenia skórne, nadwrażliwość na światło, trądzik, przebarwienia skóry, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia
	Rzadko	złuszczenie skóry, choroby pęcherzowe, zaburzenia struktury włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w moczu, zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej
	Rzadko	nefropatia (w tym zapalenie nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi
	Rzadko	dysfunkcje płciowe

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	dreszcze, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagle zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca
	Rzadko	przetoki (o dowolnej lokalizacji)
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu krzepnięcia
	Rzadko	zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	uszkodzenia skóry, zaburzenia gojenia

\* Zdarzenia te są powiązane z grupą inhibitorów TNF, ale częstość zachorowań u osób stosujących certolizumab pegol nie jest znana.

Podczas stosowania produktu Cimzia w innych wskazaniach niezbyt często obserwowano występowanie następujących działań niepożądanych: zwężenie i niedrożność przewodu pokarmowego, pogorszenie ogólnego stanu fizycznego pacjenta, poronienie samoistne i azoospermie.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Zakażenia

W badaniach klinicznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów, z grupą kontrolną placebo, stosunek częstości występowania nowych przypadków zakażeń wynosiła 1,03 pacjentolat u wszystkich osób leczonych produktem Cimzia w porównaniu z 0,92 pacjentolat w grupie otrzymującej placebo. Zakażenia te obejmowały głównie zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych i zakażenia dolnych dróg oddechowych oraz zakażenia wirusem opryszczki (patrz punkt 4.3 i 4.4).

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo występowało więcej nowych przypadków ciężkich zakażeń w grupach leczonych produktem Cimzia (0,07 pacjentolat dla wszystkich dawek) w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo (0,02 pacjentolat). Do najczęstszych ciężkich zakażeń należały zapalenie płuc, gruźlica. Do ciężkich zakażeń należały także inwazyjne zakażenia oportunistyczne (np. pneumocystoza, grzybicze zapalenie przełyku, nokardioza i półpasiec rozsiany). Brak dowodów świadczących o zwiększonym ryzyku zakażeń w przypadku długotrwałego stosowania leku (patrz punkt 4.4).

##### Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów z udziałem 4 049 pacjentów, co odpowiadało 9 277 pacjentolat, zaobserwowano (z wyjątkiem raków skóry nie będących czerniakiem) 121 nowotworów złośliwych, w tym 5 przypadki chłoniaka. W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów, przypadki chłoniaka występowały z częstością 0,05 na 100 pacjentolat, a czerniaka złośliwego z częstością 0,08 na 100 pacjentolat (patrz punkt 4.4). Jeden przypadek chłoniaka zaobserwowano również w badaniu klinicznym III fazy, w łuszcycowym zapaleniu stawów.

##### Autoimmunizacja

W kluczowych badaniach klinicznych, wśród pacjentów, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w okresie wyjściowym, u 16,7% pacjentów przyjmujących produkt Cimzia wystąpiły dodatnie miana ANA w porównaniu z 12,0% pacjentów z grupy placebo. U pacjentów, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA (ang. *anti-double-stranded DNA – anti-dsDNA*) w okresie wyjściowym, u 2,2% pacjentów stosujących produkt Cimzia wystąpiły dodatnie miana przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA, w porównaniu z 1,0% pacjentów z grupy placebo. Zarówno w badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, jak i w badaniach otwartych będących przedłużeniem poprzednich badań z udziałem pacjentów z



reumatoidalnym zapaleniem stawów przypadku zespołu toczeniopodobnego zgłaszano rzadko. Istnieją rzadkie doniesienia dotyczące innych schorzeń o podłożu immunologicznym, związek przyczynowy z zastosowaniem produktu Cimzia jest nieznany. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Cimzia na rozwój chorób autoimmunologicznych.

#### Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniach klinicznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów, z grupą kontrolną placebo, u 5,8% pacjentów stosujących produkt Cimzia wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak rumień, swędzenie, krwiak, ból, obrzęk lub wylew podskórny w porównaniu z 4,8% pacjentów otrzymujących placebo. U 1,5% pacjentów stosujących produkt Cimzia obserwowano ból w miejscu wstrzyknięcia, żaden z tych przypadków nie spowodował wycofania z badania.

#### Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej

Na ogół częstość występowania zwiększonej aktywności kinazy kreatynowej (CK) była wyższa u pacjentów z osiową spondyloartropatią (axSpA) w porównaniu z pacjentami z RZS. Częstość występowania była większa zarówno u pacjentów otrzymujących placebo (2,8% i 0,4% odpowiednio u pacjentów z axSpA i RZS), jak i u pacjentów leczonych produktem Cimzia (4,7% i 0,8% odpowiednio u pacjentów z axSpA i RZS). Wzrost aktywności CK w badaniu axSpA był przeważnie łagodny lub umiarkowany i przemijający, a jego znaczenie kliniczne było nieznane; w żadnym przypadku nie prowadził on do wycofania pacjenta z badania.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Stosowano wielokrotne dawki do 800 mg podskórnie i 20 mg/kg mc. dożylnie. W przypadku przedawkowania zalecana jest ścisła obserwacja w celu wykrycia jakichkolwiek reakcji lub zdarzeń niepożądanych oraz natychmiastowe zastosowanie właściwego leczenia objawowego.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF $\alpha$ ), kod ATC: L04AB05

#### Mechanizm działania

Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF $\alpha$  i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNF $\alpha$  jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF $\alpha$  (IC<sub>90</sub> = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNF $\alpha$  w teście cytotoxyczności wobec komórek włókniakomięsaka mysiego linii L929 *in vitro*), ale nie neutralizuje limfotoksyny  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

Wykazano, że Cimzia neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF $\alpha$  w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNF $\alpha$  i IL1 $\beta$  w ludzkich monocytach.

Cimzia nie zawiera fragmentu krystalizującego (Fc), który normalnie występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego *in vitro* nie wiąże dopełniacza ani nie powoduje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Nie indukuje apoptozy *in vitro* w ludzkich monocytach lub limfocytach pochodzących z krwi obwodowej, ani nie powoduje degranulacji neutrofilii.

### Skuteczność kliniczna

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Cimzia oceniano w 2 randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych z grupą kontrolną placebo, metodą podwójnie ślepej próby, RA-I (RAPID 1) i RA-II (RAPID 2), z udziałem pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, rozpoznany w oparciu o kryterium *American College of Rheumatology* (ACR). U każdego z pacjentów  $\geq 9$  stawów było obrzękniętych i bolesnych, a czynne RZS trwało od co najmniej 6 miesięcy przed okresem wyjściowym badania. W obu badaniach, przez co najmniej 6 miesięcy, produkt Cimzia stosowano podskórnie w skojarzeniu z doustnie podawanym metotreksatem, który był podawany w stałej dawce, co najmniej 10 mg tygodniowo przez 2 miesiące. Brak danych dotyczących stosowania produktu Cimzia w skojarzeniu z LMPCh innymi niż metotreksat.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Cimzia oceniano w ramach randomizowanego badania klinicznego prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo (C-EARLY) u pacjentów z czynnym, reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni LMPCh. W badaniu C-EARLY brali udział pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat, u których  $\geq 4$  stawów było obrzękniętych i bolesnych oraz u których w ciągu 1 roku rozpoznano czynne i postępujące reumatoidalne zapalenie stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (zgodnie z kryteriami klasyfikacji ACR z 2010 r./Europejskiej Ligi przeciwko Reumatyzmowi (ang. European League Against Rheumatism, EULAR)). Wyjściowo, pacjenci włączeni do badania mieli średni czas od ustalenia rozpoznania choroby wynoszący 2,9 miesiąca i nie byli wcześniej leczeni LMPCh, w tym metotreksatem (MTX). Zarówno w grupie pacjentów przyjmujących produkt Cimzia, jak i w grupie placebo podawanie MTX rozpoczęto w tygodniu 0. (10 mg/tydzień), stopniowo zwiększając dawkę do maksymalnej tolerowanej dawki w tygodniu 8. (min. 15 mg/tydzień, maks. 25 mg/tydzień), którą stosowano w trakcie prowadzenia badania (średnia dawka MTX po tygodniu 8. w grupie placebo i w grupie przyjmującej lek Cimzia to odpowiednio 22,3 mg/tydzień i 21,1 mg/tydzień).

**Tabela 2**      **Opis badań klinicznych**

<b>Numer badania</b>	<b>Liczba pacjentów</b>	<b>Schemat podawania leczenia aktywnego</b>	<b>Cele badania</b>
RA-I (52 tygodnie)	982	400 mg (tydzień 0,2,4) z MTX  200 mg lub 400 mg co 2 tygodnie z MTX	Ocena skuteczności leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz hamowania uszkodzeń strukturalnych. Współistniejące pierwszorzędowe punkty końcowe: ACR 20 w 24 tygodniu i zmiana mTSS w 52 tygodniu w stosunku do punktu wyjściowego.
RA-II (24 tygodnie)	619	400 mg (tydzień 0,2,4) z MTX  200 mg lub 400 mg co 2 tygodnie z MTX	Ocena skuteczności leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz hamowania uszkodzeń strukturalnych. Pierwszorzędowy punkt końcowy: ACR 20 w 24 tygodniu.
C-EARLY (do 52 tygodni)	879	400 mg (tydzień 0, 2, 4) z MTX  200 mg co 2 tygodnie z MTX	Ocena skuteczności leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz hamowania uszkodzeń strukturalnych u pacjentów nie leczonych wcześniej LMPCh. Pierwszorzędowy punkt końcowy: odsetek pacjentów z utrzymującą się remisją w tygodniu 52.

mTSS: zmodyfikowana skala Sharpa (ang. *modified Total Sharp Score*)

\* Utrzymująca się remisja w tygodniu 52 jest definiowana jako wskaźnik DAS28[OB] <2,6 w obu: 40. i 52. tygodniu

*Objawy przedmiotowe i podmiotowe*

Wyniki badań klinicznych RA-I i RA-II przedstawiono w tabeli 3. W obu badaniach klinicznych, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, lepszą na poziomie istotnym statystycznie odpowiedź ACR 20 i 50 uzyskano odpowiednio od 1 i 2 tygodnia. Odpowiedzi te utrzymywały się w 52. tygodniu (RA-I) i w 24. tygodniu (RA-II). Spośród 783 pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy aktywnego leczenia w badaniu RA-I, 508 ukończyło 52. tygodniowy okres obserwacji z grupą kontrolną placebo i zostało włączonych do badania otwartego będącego przedłużeniem RA-I. Z tej grupy, 427 pacjentów ukończyło 2 letnie przedłużone badanie otwarte, zatem całkowita ekspozycja na produkt Cimzia wyniosła 148 tygodni. W tym punkcie czasowym odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR 20 wyniósł 91%. W badaniu otwartym będącym przedłużeniem badania RA-I, w porównaniu z placebo, zmniejszenie (RA-I) wskaźnika aktywności choroby DAS28 (OB) w stosunku do punktu wyjściowego było znacząco większe ( $p < 0,001$ ) w 52. tygodniu (RA-I) i w 24. tygodniu (RA-II) i utrzymywało się przez 2 lata.

**Tabela 3 Odpowiedź ACR w badaniach klinicznych RA-I i RA-II**

Odpowiedź	Badanie RA-I leczenie skojarzone z metotreksatem (24 i 52 tygodnie)		Badanie RA-II leczenie skojarzone z metotreksatem (24 tygodnie)	
	Placebo + MTX  N = 199	Cimzia 200 mg + MTX produkt Cimzia podawany co 2 tygodnie  N = 393	Placebo + MTX  N = 127	Cimzia 200 mg + MTX produkt Cimzia podawany co 2 tygodnie  N = 246
<b>ACR 20</b>				
24 tydzień	14%	59%**	9%	57%**
52 tydzień	13%	53%**	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>ACR 50</b>				
24 tydzień	8%	37%**	3%	33%**
52 tydzień	8%	38%**	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>ACR 70</b>				
24 tydzień	3%	21%**	1%	16%*
52 tydzień	4%	21%**	nie dotyczy	nie dotyczy
Znacząca odpowiedź kliniczna <sup>a</sup> .	1%	13%**		

Cimzia w porównaniu z placebo: \*  $p \leq 0,01$ , \*\* $p < 0,001$

<sup>a</sup>. Znacząca odpowiedź kliniczna definiowana jako odpowiedź ACR 70 uzyskiwana podczas każdej oceny w trakcie okresu 6 miesięcy łącznie.

Wartości p dotyczą porównań grup terapeutycznych dokonywanych metodą regresji logistycznej (ze statystyką Walda) z uwzględnieniem czynników takich, jak rodzaj leczenia i region.

Odsetek odpowiedzi opiera się na liczbie uczestników, od których uzyskiwano dane (n) dotyczące danego punktu końcowego w określonym punkcie czasowym (może być różna od N).

W badaniu C-EARLY osiągnięto pierwszorzędowe i główne drugorzędowe punkty końcowe. Kluczowe wyniki badania przedstawiono w tabeli 4.

**Tabela 4: Badanie C-EARLY: odsetek pacjentów z utrzymującą się remisją lub niską aktywnością choroby w tygodniu 52.**

Odpowiedź na leczenie	Placebo + MTX N = 213	Cimzia 200 mg + MTX N = 655
<b>Utrzymująca się remisja*</b> (wskaźnik DAS28(OB) < 2,6 w tygodniu 40. i 52.)	15,0%	28,9% **
<b>Utrzymująca się niska aktywność choroby</b> (wskaźnik DAS28(OB) ≤ 3,2 w tygodniu 40. i 52.)	28,6%	43,8% **

\*Pierwszorzędowy punkt końcowy badania C-EARLY (do tygodnia 52.)

Pełna analiza, pacjenci z brakującymi danymi sklasyfikowani jako „brak odpowiedzi” (ang. *Non-Responder Imputation*, NRI).

\*\*Cimzia + MTX w porównaniu z placebo + MTX:  $p < 0,001$

Wartość p oszacowano na podstawie modelu regresji logistycznej z uwzględnieniem czynników dotyczących leczenia, regionu oraz czasu od ustalenia rozpoznania RZS w punkcie wyjściowym badania (≤ 4 miesiące w porównaniu z > 4 miesiącami)

Już w drugim tygodniu badania u pacjentów w grupie przyjmującej lek Cimzia w skojarzeniu z MTX nastąpiła większa redukcja wskaźnika DAS 28 (OB) w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu z grupą przyjmującą placebo w skojarzeniu z MTX, która utrzymywała się do tygodnia 52. ( $p < 0,001$  podczas wszystkich wizyt lekarskich). Prowadzone podczas wizyt lekarskich oceny dotyczące remisji (DAS28(OB) < 2,6), stanu niskiej aktywności choroby (DAS28(OB) ≤ 3,2), ACR50 oraz ACR70 wykazały, że stosowanie leku Cimzia w skojarzeniu z MTX prowadzi do szybszej i większej odpowiedzi na leczenie niż w przypadku skojarzenia placebo z MTX. Wyniki te utrzymywały się przez ponad 52 tygodnie leczenia u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej LMPCh.

#### Odpowiedź radiologiczna

W badaniu RA-I uszkodzenia strukturalne stawów oceniano za pomocą badania radiologicznego i wyrażano jako zmianę w skali mTSS (zmodyfikowana całkowita skala Sharpa, ang. *modified Total Sharp Score - mTSS*) i jej składowych: skali oceny nadżerek i skali oceny zwężenia szpary stawowej (JSN) w 52. tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi. W tygodniu 24 i 52 stwierdzono znacząco mniejszy radiologiczny postęp u pacjentów stosujący produkt Cimzia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz tabela 5). U 52% pacjentów w grupie otrzymującej placebo nie stwierdzono postępu zmian radiologicznych (mTSS ≤ 0,0) w 52 tygodniu, w porównaniu do 69% pacjentów z grup terapeutycznych otrzymujących produkt Cimzia w dawce 200 mg.

**Tabela 5 Zmiany w ciągu 12 miesięcy w badaniu RA-I**

	Placebo + MTX N = 199 Średnia (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 393 Średnia (SD)	Cimzia 200 mg + MTX - Placebo + MTX Średnia różnica
<b>mTSS</b>			
Tydzień 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
<b>Ocena nadżerek</b>			
Tydzień 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
<b>JSN</b>			
Tydzień 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

Wartości p wynosiły < 0,001 zarówno dla wyników mTSS i skali oceny nadżerek oraz ≤ 0,01 dla skali JSN. Zastosowano analizę kowariancji ANCOVA do oceny rangowanych zmian w stosunku do wartości wyjściowej dla każdego z parametrów, z uwzględnieniem czynników regionu i rodzaju leczenia oraz rangowanych wartości wyjściowych jako zmiennych towarzyszących.

Spółród 783 pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy aktywnego leczenia w badaniu RA-I, 508 ukończyło 52-tygodniowy okres obserwacji z grupą kontrolną placebo i zostało włączonych do badania otwartego będącego przedłużeniem RA-I. Utrzymujące się zahamowanie postępu uszkodzenia strukturalnego stawów obserwowano w podgrupie 449 pacjentów, którzy przynajmniej przez 2 lata stosowali produkt Cimzia (RA-I i badanie otwarte będące jego przedłużeniem) i w tym punkcie czasowym uzyskali wyniki, które można włączyć do oceny.

W badaniu C-EARLY stosowanie produktu leczniczego Cimzia w skojarzeniu z MTX hamowało postęp zmian w ocenie radiologicznej w tygodniu 52. w porównaniu ze stosowaniem placebo w skojarzeniu z MTX (patrz tabela 6). W grupie przyjmującej placebo w skojarzeniu z MTX, u 49,7% pacjentów nie stwierdzono postępu zmian w ocenie radiologicznej (zmiany w skali mTSS  $\leq 0,5$ ) w tygodniu 52. w porównaniu z 70,3% pacjentów w grupie przyjmującej lek Cimzia w skojarzeniu z MTX ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 6. Zmiany w ocenie radiologicznej w tygodniu 52. w badaniu klinicznym C-EARLY**

	<b>Placebo + MTX</b> N = 163 Średnia (SD)	<b>Cimzia 200 mg + MTX</b> N = 528 Średnia (SD)	<b>Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX</b> Różnica*
<b>Zmodyfikowana skala Sharpa (ang. Modified Total Sharp Score, mTSS)</b> Tydzień 52.	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
<b>Skala oceny nadżerek</b> Tydzień 52.	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
<b>Skala oceny zwężenia szpary stawowej (JSN)</b> Tydzień 52.	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Zestaw danych radiologicznych z ekstrapolacją liniową.

\* Estymacja punktowa Hodgesa-Lehmanna dla przesunięcia oraz 95% asymptotyczny przedział ufności (Moses).

\*\*Cimzia + MTX w porównaniu z placebo + MTX  $p < 0,001$ . Wartość p oszacowano na podstawie modelu analizy wariancji ANCOVA w odniesieniu do leczenia, regionu, czasu od ustalenia rozpoznania RZS w punkcie wyjściowym badania ( $\leq 4$  miesiące oraz  $> 4$  miesiące) jako czynników oraz zmiany od poziomu wyjściowego jako współzmienniej.

#### *Ocena stanu czynnościowego i jakości życia związanej ze stanem zdrowia*

W badaniach RA-I i RA-II, pacjenci stosujący produkt Cimzia w porównaniu z placebo zgłaszali znaczną poprawę stanu czynnościowego, ocenianego za pomocą Kwestionariusza Oceny Stanu Zdrowia – Wskaźnika Niepełnosprawności (ang. *Health Assessment Questionnaire - Disability Index - HAQ-DI*) oraz nasilenia zmęczenia ocenianego za pomocą skali FAS (ang. *Fatigue Assessment Scale*). Poprawa pojawiała się od 1 tygodnia leczenia i utrzymywała się przez cały okres badań klinicznych aż do ich zakończenia. W obu badaniach klinicznych, u pacjentów przyjmujących produkt Cimzia uzyskano znacząco większą poprawę w zakresie zdrowia fizycznego i psychicznego ocenianego za pomocą kwestionariusza SF-36 (ang. *Short Form 36 Physical and Mental Component Summaries*) we wszystkich domenach i poddomenach. W badaniu otwartym będącym przedłużeniem badania RA-I poprawa stanu czynnościowego oraz wskaźnika jakości życia związanego ze stanem zdrowia (HRQoL) utrzymywała się przez 2 lata. Pacjenci przyjmujący produkt Cimzia, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, wykazywali w Kwestionariuszu Wydajności Pracy (ang. *Work Productivity Survey*) istotną statystycznie poprawę wydajności.

W badaniu C-EARLY pacjenci przyjmujący produkt Cimzia w skojarzeniu z MTX zgłaszali znaczne zmniejszenie nasilenia bólu ocenianego w skali PAAP (ang. *Patient Assessment of Arthritis Pain*) w tygodniu 52. w porównaniu z grupą leczoną placebo w skojarzeniu z MTX — odpowiednio - 48,5 i - 44,0 (średnia najmniejszych kwadratów) ( $p < 0,05$ ).

### *Badanie kliniczne DoseFlex*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dwóch schematów dawkowania (200 mg co 2 tygodnie oraz 400 mg co 4 tygodnie) produktu Cimzia podawanego w porównaniu z placebo, oceniano w trwającej 18 tygodni wstępnej fazie badania klinicznego, przeprowadzonej metodą otwartej próby oraz trwającym 16 tygodni randomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, rozpoznanym w oparciu o kryteria *American College of Rheumatology* (ACR), u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na leczenie metotreksatem.

Pacjenci otrzymywali dawkę nasycającą produktu Cimzia wynoszącą 400 mg w 0., 2. i 4. tygodniu, a następnie dawkę produktu Cimzia 200 mg co 2 tygodnie w początkowym okresie badania przeprowadzonym metodą otwartej próby. Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie (uzyskali odpowiedź ACR 20) w 16. tygodniu badania, zostali losowo przydzieleni w 18. tygodniu do grupy otrzymującej produkt Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie, produkt Cimzia w dawce 400 mg co 4 tygodnie lub placebo w skojarzeniu z metotreksatem przez dodatkowe 16 tygodni (całkowity czas trwania badania wynosił 34 tygodnie). Te 3 grupy były zbliżone pod względem odpowiedzi klinicznej po aktywnej wstępnej fazie badania (odsetek odpowiedzi ACR 20 w 18. tygodniu: 83–84%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi ACR 20 uzyskany w 34. tygodniu badania. Wyniki uzyskane w 34. tygodniu przedstawiono w tabeli 7. W obu schematach leczenia produktem Cimzia wykazano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a wyniki uzyskane w 34. tygodniu były istotne statystycznie w porównaniu z placebo. Punkt końcowy, odpowiedź ACR 20 został osiągnięty zarówno w przypadku stosowania produktu Cimzia 200 mg co 2 tygodnie, jak i 400 mg co 4 tygodnie.

**Tabela 7 Odpowiedź ACR w badaniu klinicznym DoseFlex w 34. tygodniu**

<b>Schemat leczenia od 0. do 16. tygodnia</b>	<b>Cimzia 400 mg + MTX w 0., 2. i 4. tygodniu, następnie Cimzia 200 mg + MTX co 2 tygodnie</b>		
<b>Randomizowane badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Schemat leczenia od 18. do 34. tygodnia</b>	<b>Placebo + MTX N = 69</b>	<b>Cimzia 200 mg + MTX co 2 tygodnie N = 70</b>	<b>Cimzia 400 mg + MTX co 4 tygodnie N = 69</b>
<b>ACR 20</b> wartość p*	45% nie dotyczy	67% 0,009	65% 0,017
<b>ACR 50</b> wartość p*	30% nie dotyczy	50% 0,020	52% 0,010
<b>ACR 70</b> wartość p*	16% nie dotyczy	30% 0,052	38% 0,005

\*Wartości p dotyczą porównań grup terapeutycznych (produkt Cimzia 200 mg w porównaniu z placebo i produkt Cimzia 400 mg w porównaniu z placebo) dokonywanych metodą regresji logistycznej (ze statystyką Walda) z uwzględnieniem czynników takich jak rodzaj leczenia.

### Osiowa spondyloartropatia

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Cimzia zostały ocenione w wieloośrodkowym, randomizowanym, badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej (AS001), w którym udział wzięło 325 pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z osiową spondyloartropatią z początkiem choroby w wieku dorosłym trwającą co najmniej 3 miesiące, rozpoznaną na podstawie kryteriów klasyfikacji ASAS dla osiowej spondyloartropatii (ang. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*). Ogólna populacja pacjentów z osiową spondyloartropatią obejmowała subpopulacje ze zmianami radiograficznymi i bez (osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych [nr-axSpA]) zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Pacjenci mieli aktywną postać choroby, co stwierdzano na podstawie następujących kryteriów: wskaźnika aktywności choroby BASDAI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)  $\geq 4$ , bólu kręgosłupa o nasileniu  $\geq 4$  w skali od 0 do 10 ocenianego za pomocą skali numerycznej (ang. *Numerical Rating Scale, NRS*) oraz podwyższonego CRP lub stwierdzenia

cech zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu metodą rezonansu magnetycznego. Pacjenci włączani do badania wykazywali niewystarczającą odpowiedź na przynajmniej jeden NLPZ lub jego nietolerancję. Ogółem u 16% pacjentów stosowano wcześniej antagonistów TNF. Pacjenci otrzymywali dawkę nasycającą produktu Cimzia 400 mg w tygodniach: 0, 2 i 4 (w obu ramionach terapii) lub placebo, a następnie 200 mg produktu Cimzia co 2 tygodnie lub 400 mg produktu Cimzia co 4 tygodnie albo placebo. 87,7% pacjentów otrzymało dodatkowo NLPZ. Głównym punktem końcowym dotyczącym oceny skuteczności był odsetek odpowiedzi ASAS20 w 12. tygodniu. Po 24-tygodniowym okresie leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo nastąpił 24-tygodniowy okres leczenia z zaślepieniem dawki oraz 156-tygodni otwartej próby. Maksymalny czas trwania badania wynosił 204 tygodnie. Wszyscy pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Cimzia zarówno w okresie z zaślepieniem dawki, jak i w okresie otwartej obserwacji. Łącznie 199 uczestników (61,2% pacjentów poddanych randomizacji) ukończyło 204-tygodniowe badanie.

#### *Podstawowe wyniki skuteczności*

W 12. tygodniu badania klinicznego AS001 odpowiedź ASAS20 uzyskano u 58% pacjentów, którzy otrzymywali produkt Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie oraz u 64% pacjentów otrzymujących produkt Cimzia w dawce 400 mg co 4 tygodnie w porównaniu z 38% pacjentami, którzy otrzymywali placebo ( $p < 0,01$ ). W populacji ogólnej odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź ASAS20, był istotny klinicznie i znacząco wyższy w grupach otrzymujących produkt Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie oraz 400 mg co 4 tygodnie niż w grupie otrzymującej placebo przy każdej wizycie od pierwszego tygodnia do tygodnia 24. ( $p \leq 0,001$  dla każdej wizyty). W tygodniach 12. i 24. odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 był wyższy w grupach leczonych produktem Cimzia w porównaniu do placebo.

Podobne rezultaty osiągnięto u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa oraz osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznym. U kobiet w odpowiedziach ASAS20 nie było różnic istotnych statystycznie powyżej 12. tygodnia w porównaniu z placebo.

Poprawa w odniesieniu do skali ASAS 5/6, remisji częściowej i wskaźnika BASDAI-50 były istotne statystycznie w 12. tygodniu i 24. tygodniu i utrzymywały się do 48. tygodnia zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach. Podstawowe wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu klinicznym AS001 zostały zaprezentowane w tabeli 8.

Wśród pacjentów, którzy pozostali uczestnikami badania, poprawa w zakresie wymienionych wyżej głównych wyników dotyczących skuteczności utrzymała się do tygodnia 204. zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach.

**Tabela 8** Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności badania klinicznego AS001 (odsetek pacjentów)

Parametry	Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa		Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych		Osiowa spondyloartropatia Cała populacja	
	Placebo N = 57	Wszystkie schematy dawkowania produktu Cimzia <sup>(a)</sup> N = 121	Placebo N = 50	Wszystkie schematy dawkowania produktu Cimzia <sup>(a)</sup> N = 97	Placebo N = 107	Wszystkie schematy dawkowania produktu Cimzia <sup>(a)</sup> N = 218
<b>ASAS20<sup>(b,c)</sup></b>						
12 tydzień	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%*
24 tydzień	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
<b>ASAS40<sup>(c,d)</sup></b>						
12 tydzień	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
24 tydzień	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**

Parametry	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa		Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych		Osiowa spondyloartropatia Cała populacja	
	Placebo N = 57	Wszystkie schematy dawkowania produktu Cimzia <sup>(a)</sup> N = 121	Placebo N = 50	Wszystkie schematy dawkowania produktu Cimzia <sup>(a)</sup> N = 97	Placebo N = 107	Wszystkie schematy dawkowania produktu Cimzia <sup>(a)</sup> N = 218
<b>ASAS 5/6<sup>(c,d)</sup></b>						
12 tydzień	9%	42% **	8%	44% **	8%	43% **
24 tydzień	5%	40% **	4%	45% **	5%	42% **
<b>Częściowa remisja<sup>(c,d)</sup></b>						
12 tydzień	2%	20% **	6%	29% **	4%	24% **
24 tydzień	7%	28% **	10%	33% **	9%	30% **
<b>BSDAI 50<sup>(c,d)</sup></b>						
12 tydzień	11%	41% **	16%	49% **	13%	45% **
24 tydzień	16%	49% **	20%	57% **	18%	52% **

<sup>(a)</sup> Wszystkie schematy dawkowania produktu Cimzia = dane dotyczą produktu Cimzia podawanego w dawce 200 mg co 2 tygodnie poprzedzoną dawką nasycającą wynoszącą 400 mg w tygodniu 0, 2 i 4 oraz 400 mg co 4 tygodnie poprzedzoną dawką nasycającą wynoszącą 400 mg w tygodniach 0, 2 i 4

<sup>(b)</sup> Wyniki dotyczą grupy poddanej randomizacji

<sup>(c)</sup> Wartości p dotyczą porównań grup terapeutycznych dokonywanych metodą regresji logistycznej (ze statystyką Walda) z uwzględnieniem czynników takich jak rodzaj leczenia i region.

<sup>(d)</sup> Pełna analizowana grupa

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

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

#### *Ruchomość kręgosłupa*

Ruchomość kręgosłupa była oceniana w części badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo, z wykorzystaniem wskaźnika BASMI w kilku punktach czasowych, w tym na początku badania, w tygodniu 12. i 24. Różnice istotne klinicznie i statystycznie pomiędzy pacjentami leczonymi produktem Cimzia a pacjentami otrzymującymi placebo wykazano dla każdej wizyty, po wizycie początkowej. Stwierdzono trend w kierunku większej różnicy w porównaniu z placebo u pacjentów z nr-axSpA niż ZZSK, co może być spowodowane mniejszym przewlekłym strukturalnym uszkodzeniem u pacjentów z nr-axSpA.

U pacjentów, którzy kontynuowali udział w badaniu, poprawa w zakresie liniowego wskaźnika BASMI uzyskana w tygodniu 24. została utrzymana do tygodnia 204.

#### *Ocena stanu czynnościowego i jakości życia związanej ze stanem zdrowia*

W badaniu klinicznym AS001 pacjenci leczeni produktem Cimzia zgłaszali znaczną poprawę stanu czynnościowego ocenianego za pomocą skali BASFI oraz odczuwania ogólnego i nocnego bólu pleców ocenianego za pomocą skali numerycznej w porównaniu do placebo. Pacjenci leczeni produktem Cimzia zgłaszali znaczną poprawę w zakresie zmęczenia ocenianego za pomocą odpowiedniej części skali BASDAI oraz jakości życia zależnej od stanu zdrowia mierzonej za pomocą kwestionariusza QoL dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ASQoL), oraz zdrowia fizycznego i psychicznego ocenianego za pomocą kwestionariusza SF-36 (ang. *SF-36 Physical and Mental Component Summaries*) we wszystkich domenach i poddomenach w porównaniu do placebo. Pacjenci przyjmujący produkt Cimzia, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, wykazali na podstawie Kwestionariusza Wydajności Pracy (ang. *Work Productivity Survey*) istotną statystycznie poprawę aktywności zawodowej i domowej związanej z osiową spondyloartropatią. U pacjentów, którzy pozostali uczestnikami badania, poprawa w odniesieniu do wyżej wymienionych wyników w dużym stopniu utrzymała się do tygodnia 204.



### Zahamowanie zapalenia w obrazie rezonansu magnetycznego

W obrazowym badaniu cząstkowym obejmującym 153 pacjentów, przeprowadzonym metodą rezonansu magnetycznego oceniono objawy zapalenia w 12. tygodniu, a wynik wyrażono w postaci zmiany oceny w skali SPARCC (ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) w odniesieniu do wartości wyjściowych dla stawów krzyżowo-biodrowych i wyniku w skali ASSpiMRI z modyfikacją berlińską dla stawów kręgosłupa. W 12. tygodniu zaobserwowano znaczące zahamowanie objawów zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa u pacjentów leczonych produktem Cimzia (wszystkie schematy dawkowania) zarówno w populacji ogólnej osiowej spondyloartropatii, jak i w subpopulacji zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych.

U pacjentów, którzy kontynuowali udział w badaniu i u których odnotowano wartości wyjściowe oraz w tygodniu 204., zahamowanie objawów zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych (n = 72) i kręgosłupa (n = 82) w dużym stopniu utrzymało się do tygodnia 204. w ogólnej populacji chorych na spondyloartropatię osiową, jak i w subpopulacjach ZZSK i nr-axSpA.

### Łuszczycowe zapalenie stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Cimzia oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (PsA001) u 409 pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z czynną postacią łuszczycowego zapalenia stawów z początkiem choroby w wieku dorosłym, trwającą conajmniej 6 miesięcy, rozpoznaną na podstawie kryteriów CASPAR (ang. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*). U pacjentów  $\geq 3$  stawów było obrzękniętych i bolesnych, występowało zwiększone stężenie białek ostrej fazy. Pacjenci mieli też czynne łuszczycowe zmiany skórne lub stwierdzoną łuszczycę w przeszłości, a wcześniejsza terapia za pomocą jednego lub więcej LMPCh zakończyła się niepowodzeniem. Dopuszczono wcześniejszą terapię jednym antagonistą TNF i 20% pacjentów stosowało wcześniej antagonistę TNF. Pacjentom podawano dawkę nasycającą 400 mg produktu Cimzia w 0., 2. i 4. tygodniu (w obu ramionach terapii) lub placebo, a następnie produkt Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie lub produkt Cimzia w dawce 400 mg co 4 tygodnie, lub placebo co 2 tygodnie. Pacjenci przyjmujący jednocześnie NLPZ i tradycyjne LMPCh stanowili odpowiednio 72,6% i 70,2%. Dwoma pierwszorzędownymi punktami końcowymi był odsetek pacjentów, którzy uzyskają odpowiedź ACR 20 w 12. tygodniu, oraz zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. *modified Total Sharp Score*, mTSS) w 24. tygodniu. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Cimzia u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, u których głównym objawem było zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych lub osiowa spondyloartropatia nie została poddana oddzielnej analizie.

Po 24-tygodniowym okresie leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo, nastąpił 24-tygodniowy okres leczenia z zaślepieniem dawki oraz 168-tygodniowa otwarta próba. Maksymalny czas trwania badania wynosił 216 tygodni. Wszyscy pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Cimzia zarówno w okresie stosowania metody z zaślepieniem dawki, jak i w okresie otwartej obserwacji. Łącznie 264 uczestników (64,5% pacjentów poddanych randomizacji) ukończyło 216-tygodniowe badanie.

### Odpowiedź w według kryteriów ACR

Pacjenci przyjmujący produkt Cimzia uzyskiwali znacząco częściej (na poziomie istotnym statystycznie) odpowiedź ACR 20 w 12. tygodniu i 24. tygodniu w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo ( $p < 0,001$ ). Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR 20, był istotny klinicznie w grupach otrzymujących produkt Cimzia 200 mg co 2 tygodnie i produkt Cimzia 400 mg co 4 tygodnie w porównaniu z grupą otrzymującą placebo podczas każdej wizyty lekarskiej po ocenie wyjściowej aż do 24. tygodnia (nominalna wartość  $p \leq 0,001$  podczas każdej wizyty). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cimzia odnotowano również istotną poprawę w odniesieniu do odsetków odpowiedzi ACR 50 i 70. W 12. i 24. tygodniu u pacjentów przyjmujących produkt Cimzia (nominalna wartość  $p < 0,01$ ) obserwowano poprawę parametrów związanych z objawami obwodowymi typowymi dla łuszczycowego zapalenia stawów (np. liczba obrzękniętych stawów, liczba bolesnych/tkliwych stawów, zapalenie palców i zapalenie przyczepów ścięgniętych). Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności badania klinicznego PsA001 podano w tabeli 9.

**Tabela 9 Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności badania klinicznego PsA001 (odsetek pacjentów)**

Odpowiedź	Placebo N = 136	Cimzia <sup>(a)</sup> 200 mg co 2 tygodnie N = 138	Cimzia <sup>(b)</sup> 400 mg co 4 tygodnie N = 135
<b>ACR20</b>			
12. tydzień	24%	58% **	52% **
24. tydzień	24%	64% **	56% **
<b>ACR50</b>			
12. tydzień	11%	36% **	33% **
24. tydzień	13%	44% **	40% **
<b>ACR70</b>			
12. tydzień	3%	25% **	13% *
24. tydzień	4%	28% **	24% **
Odpowiedź	Placebo N = 86	Cimzia <sup>(a)</sup> 200 mg co 2 tygodnie N = 90	Cimzia <sup>(b)</sup> 400 mg co 4 tygodnie N = 76
<b>PASI 75<sup>(c)</sup></b>			
12. tydzień	14%	47% ***	47% ***
24. tydzień	15%	62% ***	61% ***
48. tydzień	nie dotyczy	67%	62%

<sup>(a)</sup> Produkt Cimzia podawany co 2 tygodnie, poprzedzony dawką nasycającą w wysokości 400 mg w 0., 2. i 4. tygodniu.

<sup>(b)</sup> Produkt Cimzia podawany co 4 tygodnie, poprzedzony dawką nasycającą w wysokości 400 mg w 0., 2. i 4. tygodniu.

<sup>(c)</sup> U osób o wyjściowej wartości wskaźnika BSA (ang. *body surface area*, powierzchnia ciała zajęta przez zmiany łuszczycowe) wynoszącej przynajmniej 3%.

\*p < 0,01: Cimzia w porównaniu z placebo.

\*\*p < 0,001: Cimzia w porównaniu z placebo.

\*\*\*p < 0,001 (wartość nominalna): Cimzia w porównaniu z placebo.

Wyniki dotyczą grupy poddanej randomizacji. Różnice wynikające z zastosowania różnego leczenia: Cimzia 200 mg–placebo, Cimzia 400 mg–placebo (oraz odpowiadający 95-procentowy przedział ufności i wartość p) oszacowano za pomocą dwustronnego standardowego asymptotycznego testu Walda. Pacjenci, którzy ukończyli badanie lub pacjenci z brakującymi danymi byli klasyfikowani jako "brak odpowiedzi" (ang. *Non-Responder Imputation*, NRI).

Spośród 273 pacjentów pierwotnie losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt Cimzia 200 mg co 2 tygodnie i produkt Cimzia 400 mg co 4 tygodnie 237 (86,8%) nadal stosowało leczenie w 48. tygodniu. Spośród 138 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt Cimzia 200 mg co 2 tygodnie odpowiednio 92, 68 i 48 osób uzyskało odpowiedź ACR 20/50/70. Spośród 135 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt Cimzia 400 mg co 4 tygodnie odpowiednio 89, 62 i 41 osób uzyskało odpowiedź ACR 20/50/70.

U pacjentów, którzy pozostali uczestnikami badania, odsetki odpowiedzi ACR 20, 50 i 70 zostały utrzymane do tygodnia 216. Dotyczyło to także pozostałych parametrów odnoszących się objawów obwodowych (np. liczba obrzękniętych stawów, liczba bolesnych/tkliwych stawów, zapalenie palców i zapalenie przyczepów ścięgniastych).

#### *Odpowiedź radiologiczna*

W badaniu klinicznym PsA001 zahamowanie progresji uszkodzeń strukturalnych oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (mTSS) i jej składnikach, skali oceny nadżerek i skali oceny zwężenia szpar stawowych w 24. tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Skalę mTSS zmodyfikowano pod kątem łuszczycowego zapalenia stawów poprzez dodanie stawów międzypaliczkowych dalszych rąk. Leczenie produktem Cimzia hamowało postęp choroby w badaniu radiologicznym w porównaniu ze stosowaniem placebo w 24. tygodniu, co opisywano jako zmianę wyjściowej wartości całkowitego wyniku mTSS (średnia

wyliczona za pomocą metody najmniejszych kwadratów [ $\pm$ błąd standardowy] wynosiła 0,28 [ $\pm$ 0,07] w grupie placebo w porównaniu z 0,06 [ $\pm$  0,06] w grupie otrzymującej produkt Cimzia – wszystkie dawki;  $p = 0,007$ ). Zahamowanie postępów choroby w badaniu radiologicznym utrzymywało się u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia nawet do 48. tygodnia w podgrupie pacjentów z podwyższonym ryzykiem radiologicznej progresji choroby (pacjenci, u których wyjściowa wartość mTSS wynosiła  $> 6$ ). Zahamowanie progresji radiologicznej zostało utrzymane do tygodnia 216. u pacjentów, którzy nadal brali udział w badaniu.

#### *Ocena stanu czynnościowego i jakości życia związanej ze stanem zdrowia*

W badaniu klinicznym PsA001 pacjenci przyjmujący produkt Cimzia zgłaszali znaczącą poprawę stanu czynnościowego ocenianego przy pomocy wskaźnika niepełnosprawności – kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*, HAQ-DI), zmniejszenie bólu ocenianego przez pacjenta (ang. *Patient Assessment of Arthritis Pain*, PAAP) i zmniejszenie zmęczenia ocenianego na podstawie skali FAS (ang. *Fatigue Assessment Scale*) w porównaniu z placebo. Pacjenci przyjmujący produkt Cimzia zgłaszali znaczącą poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza dotyczącego jakości życia chorych na łuszczycowe zapalenie stawów (PsAQoL) i kwestionariusza SF-36 (komponenta mentalna i fizykalna) oraz związanej z łuszczycowym zapaleniem stawów wydajności w miejscu pracy i w domu, ocenianej według Kwestionariusza Wydajności Pracy (ang. *Work Productivity Survey*) w porównaniu z placebo. Poprawa w zakresie wymienionych wyżej wyników utrzymywała się do tygodnia 216.

#### Immunogenność

##### Reumatoidalne zapalenie stawów

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, całkowity odsetek pacjentów, u których występowały przeciwciała przeciwko produktowi Cimzia (wykrywane co najmniej jednokrotnie) wynosił 9,6%. U około jednej trzeciej pacjentów z dodatnimi wynikami badań wykrywających przeciwciała stwierdzono przeciwciała o działaniu neutralizującym *in vitro*. W punkcie początkowym badania, u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne leki immunosupresyjne (MTX) częstość występowania przeciwciał była mniejsza niż u pacjentów nie przyjmujących leków immunosupresyjnych. Wytwarzanie przeciwciał wiązało się ze zmniejszeniem stężenia leku w osoczu, a u niektórych pacjentów towarzyszyła temu mniejsza skuteczność działania.

W dwóch długoterminowych (do 5 lat ekspozycji na lek) badaniach w warunkach otwartej próby łączny odsetek pacjentów, u których co najmniej raz wykryto przeciwciała przeciwko produktowi Cimzia, wynosił 13% (w tym u 8,4% wytwarzanie przeciwciał przeciwko produktowi Cimzia miało charakter przejściowy, a u kolejnych 4,7% – trwałe). Łączny odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia przeciwciał i trwałym obniżeniem stężenia leku w osoczu oszacowano na 9,1%. Podobnie jak w badaniach z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej, dodatni wynik oznaczenia przeciwciał był u części pacjentów związany ze zmniejszeniem skuteczności leczenia.

Model farmakodynamiczny oparty na wynikach badań klinicznych III fazy przewiduje, że w ciągu 6 miesięcy podczas stosowania produktu Cimzia w monoterapii według zalecanego schematu dawkowania (200 mg co 2 tygodnie po przyjęciu dawki wysycającej), u około 15% pacjentów zostaną wytworzone przeciwciała. W leczeniu skojarzonym z metotreksatem liczba ta ulega zmniejszeniu wraz ze zwiększeniem dawek metotreksatu. Dane te są zgodne z danymi zaobserwowanymi.

##### Osiowa spondyloartropatia

Ogólny odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko produktowi Cimzia wykrytymi co najmniej jeden raz do 24. tygodnia wynosił 4,4% w kontrolowanym placebo badaniu III fazy u pacjentów z osiową spondyloartropatią. Wytwarzanie przeciwciał było związane z obniżonym stężeniem produktu w osoczu.

W trakcie całego okresu badania (do 192 tygodni) całkowity odsetek pacjentów, u których przynajmniej raz wykryto przeciwciała przeciwko produktowi Cimzia, wyniósł 9,6% (u 4,8% tworzenie przeciwciał miało charakter przejściowy, a u kolejnych 4,8% — utrzymujący się).

Całkowity odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał i utrzymującym się obniżeniem stężenia leku w osoczu oszacowano na 6,8%.

#### Łuszczycowe zapalenie stawów

Ogólny odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko produktowi Cimzia wykrytymi co najmniej jeden raz do 24. tygodnia wynosił 11,7% w kontrolowanym placebo badaniu III fazy u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Wytwarzanie przeciwciał było związane ze zmniejszonym stężeniem produktu w osoczu.

W trakcie całego okresu badania (do 4 lat ekspozycji) całkowity odsetek pacjentów, u których przynajmniej raz wykryto przeciwciała przeciwko produktowi Cimzia, wyniósł 17,3% (u 8,7% tworzenie przeciwciał miało charakter przejściowy, a u kolejnych 8,7% — utrzymujący się). Całkowity odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał i utrzymującym się obniżeniem stężenia leku w osoczu oszacowano na 11,5%.

#### Wszystkie wskazania

Powyższe dane wskazują odsetek pacjentów, u których wyniki badań w kierunku przeciwciał przeciwko produktowi Cimzia uznano za dodatnie na podstawie testu ELISA. Wyniki te w znacznym stopniu zależą od czułości i swoistości oznaczeń. Ponadto na obserwowaną częstość występowania przeciwciał w danym teście może wpływać szereg czynników, w tym metoda przygotowania próbek, czas pobrania próbek, jednocześnie stosowane produkty lecznicze oraz choroba podstawowa. Z tego względu porównanie częstości występowania przeciwciał przeciwko produktowi Cimzia z danymi dla innych antagonistów TNF jest niewłaściwe.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Stężenia certolizumabu pegol w osoczu były w przybliżeniu proporcjonalne do dawki. Właściwości farmakokinetyczne obserwowane u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów były zgodne z obserwacjami dokonanymi u osób zdrowych.

#### Wchłanianie

Po podaniu podskórnym maksymalne stężenia certolizumabu pegol w osoczu uzyskiwano pomiędzy 54 i 171 godziną od wstrzyknięcia. Biodostępność (F) certolizumabu pegol po podaniu podskórnym w porównaniu z podaniem dożylnym wynosi około 80% (zakres od 76% do 88%).

#### Dystrybucja

W analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, pozorną objętość dystrybucji (V/F) oszacowano na 8,01 l.

#### Biotransformacja i eliminacja

Pegylacja, czyli kowalentne przyłączenie polimerów polietylenoglikolowych (PEG) do cząsteczek białka opóźnia wydalanie powstałych cząstek z krążenia poprzez szereg mechanizmów, w tym zmniejszony klirens nerkowy, zmniejszoną proteolizę i zmniejszoną immunogenność. Certolizumab pegol jest fragmentem przeciwciała Fab' sprzężonym z PEG w celu wydłużenia okresu półtrwania końcowej fazy eliminacji Fab' do wartości porównywalnych z okresem półtrwania kompletnej cząsteczki przeciwciała. Okres półtrwania końcowej fazy eliminacji ( $t_{1/2}$ ) wynosił około 14 dni dla wszystkich badanych dawek.

W analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wartość klirensu po podaniu podskórnym oceniano na 21,0 ml/h, przy zmienności osobniczej 30,8% (CV) i zmienności między dawkami 22,0%. Obecność przeciwciał przeciwko certolizumabowi pegol powodowała około trzykrotny wzrost klirensu. W porównaniu z osobą o masie ciała 70 kg klirens u osób chorych z RZS o masie ciała 40 kg i 120 kg jest odpowiednio mniejszy o 29% i większy o 38%.

Fragment Fab' składa się z cząsteczek białek i w procesie proteolizy ulega rozkładowi do peptydów i aminokwasów. Odłączona cząsteczka PEG jest szybko usuwana z osocza i w nieznanym stopniu wydzielana przez nerki.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie przeprowadzono specjalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę certolizumabu pegol ani frakcji PEG. Jednak analiza populacyjna danych farmakokinetycznych u osób z lekko zaburzoną czynnością nerek nie wykazała wpływu na klirens kreatyniny. Z uwagi na niewystarczające dane nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania w przypadku zaburzeń czynności nerek o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. Farmakokinetyka frakcji PEG prawdopodobnie jest zależna od czynności nerek, ale nie była oceniana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono specjalnych badań oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę certolizumabu pegol.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Nie przeprowadzono specjalnych badań u osób w podeszłym wieku. Nie zaobserwowano zależności od wieku w analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, wśród których było 78 osób (13,2% badanej populacji) w wieku 65 lat lub więcej, a najstarsza osoba miała 83 lata.

#### Płeć

Płeć nie miała wpływu na farmakokinetykę certolizumabu pegol. Ponieważ klirens zmniejsza się przy mniejszej masie ciała, w przypadku kobiet całkowity wpływ certolizumabu pegol na organizm może być większy.

#### Związek między właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi

W oparciu o dane z badań klinicznych II i III fazy populacyjna zależność typu ekspozycja-odpowiedź została ustalona na podstawie średniego stężenia certolizumabu pegol w osoczu w okresie pomiędzy kolejnymi dawkami ( $C_{avg}$ ) a skutecznością leku (odpowiedź ACR 20). Typowe  $C_{avg}$  zapewniające połowę maksymalnej wartości prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi ACR 20 (EC50) wynosiło 17  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 10-23  $\mu\text{g/ml}$ ).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Kluczowe badania niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa były prowadzone u małp makaków. U szczurów i małp stosowano dawki większe od dawek podawanych u ludzi. Badania histopatologiczne wykazały wakuolizację komórek, występującą głównie w makrofagach różnych narządów (takich jak węzły chłonne, miejsca wstrzyknięcia leku, śledziona, nadnercza, macica, splot naczyniówkowy mózgu i komórki nabłonka splotu naczyniówkowego). Zaobserwowane zmiany mogły być spowodowane wychwytem fragmentu PEG przez komórki. Badania czynnościowe *in vitro* z użyciem ludzkich zwakuolizowanych makrofagów wskazują, że wszystkie badane funkcje były zachowane. Badania na szczurach wykazały, że > 90% PEG ulegało wydaleniu w ciągu 3 miesięcy po podaniu dawki pojedynczej, głównie z moczem.

Certolizumab pegol nie reaguje krzyżowo z TNF gryzoni. Dlatego badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzono z użyciem reagenta homologicznego, który rozpoznawał TNF szczura. Wartość tych danych dla oceny ryzyka u ludzi może być niewystarczająca. Nie obserwowano szkodliwego wpływu na stan zdrowia matek, płodność samic, wskaźniki dotyczące rozwoju zarodka i płodu oraz wskaźniki około- i poporodowe u szczurów po zastosowaniu pegylowanego fragmentu Fab' przeciwciała przeciwko TNF $\alpha$  gryzoni (cTN3 PF) i trwałym zahamowaniu TNF $\alpha$ . U samców szczura obserwowano zmniejszoną ruchliwość plemników i tendencję do spadku ich liczebności.

Badania dystrybucji wykazały, że przenikanie cTN3 PF przez łożysko i mleko do układu krążenia płodu i noworodka jest nieistotne. Dane z ludzkiego modelu transportu łożyskowego w obwodzie zamkniętym *in vitro* wskazują, że poziom transportu przez łożysko do płodu jest niski lub nieistotny (patrz punkt 4.6).

W badaniach przedklinicznych nie wykazano działania mutagennego ani klastogennego. Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego certolizumabu pegol.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu octan  
Sodu chlorek  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

### **6.3 Okres ważności**

18 miesięcy.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz półautomatyczny w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

1 ml wstrzykiwacz półautomatyczny (AutoClicks) zawierający ampułkostrzykawkę (szkło typu I) z tłokiem uszczelniającym (z gumy bromobutylowej) zawierający 200 mg certolizumabu pegol.

Opakowanie zawiera 2 wstrzykiwacze półautomatyczne i 2 gaziki nasączone alkoholem, opakowanie zbiorcze zawiera 6 wstrzykiwaczy półautomatycznych (3 opakowania po 2 wstrzykiwacze) i 6 gazików nasączonych alkoholem (3 opakowania po 2 gaziki), opakowanie zbiorcze zawiera 10 wstrzykiwaczy półautomatycznych (5 opakowań po 2 wstrzykiwacze) i 10 gazików nasączonych alkoholem (5 opakowań po 2 gaziki).

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Pełna instrukcja dotycząca przygotowania i podania produktu Cimzia we wstrzykiwaczu półautomatycznym znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do użytku jednorazowego.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 października 2009  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 maja 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ I WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**



## **A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ I WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców substancji biologicznie czynnej

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Austria

Lonza Biopharma AG  
Lonzastraße  
CH-3930 Visp  
Szwajcaria

UCB Farchim SA  
Zone Industrielle de Planchy d'Avau  
Chemin de Croix Blanche 10  
CH-1630 Bulle  
Szwajcaria

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa**

Podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli data złożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) jest zbieżna z aktualizacją RMP, dokumenty te mogą być złożone w tym samym czasie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że przed wprowadzeniem produktu do leczenia wszyscy lekarze, którzy mogą przepisać/podawać produkt Cimzia otrzymają następujący zestaw materiałów informacyjnych:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Informację dla lekarza
- Kartę ostrzegawczą dla pacjenta

Informacja dla lekarza powinna zawierać kluczowe dane dotyczące:

- Ryzyka ciężkich zakażeń, w tym bakteryjnych zakażeń oportunistycznych, zakażeń wirusowych i grzybiczych u pacjentów stosujących produkt Cimzia,
- Konieczności wykonania u pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia, odpowiednich badań przesiewowych w celu wykrycia zarówno czynnego, jak i utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy,
- Przeciwwskazań produktu Cimzia u pacjentów z ciężką lub umiarkowaną niewydolnością serca (klasa III/IV według NYHA) i potencjalnym ryzyku pogorszenia się objawów zastoinowej niewydolności serca po leczeniu produktem Cimzia,
- Ryzyka wystąpienia ostrych reakcji związanych z wstrzyknięciem i opóźnionych układowych reakcji nadwrażliwości, potrzeby poinstruowania pacjenta na temat sposobu podania i wytycznych dla wykwalifikowanego personelu medycznego na temat zgłaszania błędów w podaniu,
- Roli i zastosowania karty ostrzegawczej dla pacjenta.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Pudełko tekturowe (dla opakowań zawierających 2 ampułkostrzykawkę i 2 gaziki nasączone alkoholem)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce  
Certolizumab pegol

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)**

1 ampułkostrzykawka zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu octan, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań.  
Dodatkowe informacje w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce  
2 jednorazowe ampułkostrzykawki  
2 gaziki nasączone alkoholem

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie podskórne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Ampułkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruksela

Belgia

**12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/544/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Cimzia 200 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:

SN:

NN:

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Opakowanie zbiorcze zawierające 6 ampułkostrzykawek (3 opakowania zawierające 2 ampułkostrzykawki i 2 gaziki nasączone alkoholem)  
(z Blue box)**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce  
Certolizumab pegol

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)**

1 ampułkostrzykawka zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu octan, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań.  
Dodatkowe informacje w ulotce dla pacjenta.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce  
Opakowanie zbiorcze: 6 ampułkostrzykawek (3 x 2) i 6 gazików nasączonych alkoholem (3 x 2)

### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie podskórne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Ampułkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruksela

Belgia

**12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/544/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Cimzia 200 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:

SN:

NN:



## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Opakowanie zbiorcze zawierające 10 ampułkostrzykawk (5 opakowań zawierających 2 ampułkostrzykawk i 2 gaziki nasączone alkoholem)  
(z Blue box)**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce  
Certolizumab pegol

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)**

1 ampułkostrzykawka zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu octan, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań.  
Dodatkowe informacje w ulotce dla pacjenta.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce  
Opakowanie zbiorcze: 10 ampułkostrzykawk (5 x 2 ) i 10 gazików nasączonych alkoholem (5 x 2)

### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie podskórne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Ampułkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruksela

Belgia

**12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/544/004

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Cimzia 200 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:

SN:

NN:

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH**

**Opakowanie pośrednie (dla 2 ampułkostrzykawk i 2 gazików nasączonych alkoholem)  
wewnątrz opakowania zbiorczego zawierającego 6 ampułkostrzykawk (bez „Blue Box”)**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce  
Certolizumab pegol

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)**

1 ampułkostrzykawka zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu octan, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań.  
Dodatkowe informacje w ulotce dla pacjenta.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce  
2 ampułkostrzykawki  
2 gaziki nasączone alkoholem  
Część opakowania zbiorczego nie może być sprzedawana oddzielnie

### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie podskórne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Ampułkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruksela

Belgia

**12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/544/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Cimzia 200 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:

SN:

NN:

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH**

**Opakowanie pośrednie (dla 2 ampułkostrzykawk i 2 gazików nasączonych alkoholem)  
wewnątrz opakowania zbiorczego zawierającego 10 ampułkostrzykawk (bez „Blue Box”)**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce  
Certolizumab pegol

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)**

1 ampułkostrzykawka zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu octan, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań.  
Dodatkowe informacje w ulotce dla pacjenta.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce  
2 ampułkostrzykawki  
2 gaziki nasączone alkoholem  
Część opakowania zbiorczego nie może być sprzedawana oddzielnie

### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie podskórne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Ampułkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruksela

Belgia

**12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/544/004

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Cimzia 200 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:

SN:

NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Pudełko tekturowe (dla opakowań zawierających 2 ampułkostrzykawki z osłoną igły i 2 gaziki nasączone alkoholem)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce  
Certolizumab pegol

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)**

1 ampułkostrzykawka zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu octan, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań.  
Dodatkowe informacje w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce  
2 jednorazowe ampułkostrzykawki z osłoną igły  
2 gaziki nasączone alkoholem

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie podskórne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Wyłącznie dla pracowników służby zdrowia.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Ampułkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruksela

Belgia

**12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/544/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Cimzia 200 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:

SN:

NN:



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**TEKST NA SPODZIE TACKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce  
Certolizumab pegol

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

UCB

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Pudełko tekturowe (dla opakowań zawierających 2 wstrzykiwacze półautomatyczne i 2 gaziki nasączone alkoholem)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym  
Certolizumab pegol

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

1 wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu octan, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań.  
Dodatkowe informacje w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym (AutoClicks)  
2 wstrzykiwacze półautomatyczne AutoClicks  
2 gaziki nasączone alkoholem

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie podskórne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Wstrzykiwacz półautomatyczny przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Bruksela  
Belgia

**12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/544/005

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Cimzia 200 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Opakowanie zbiorcze zawierające 6 wstrzykiwaczy półautomatycznych (3 opakowania zawierające 2 wstrzykiwacze półautomatyczne i 2 gaziki nasączone alkoholem) (z Blue box)**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym  
Certolizumab pegol

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)**

1 wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu octan, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań.  
Dodatkowe informacje w ulotce dla pacjenta.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym (AutoClicks)  
Opakowanie zbiorcze: 6 (3 x 2) wstrzykiwaczy półautomatycznych AutoClicks i 6 (3 x 2) gazików nasączonych alkoholem

### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie podskórne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Wstrzykiwacz półautomatyczny przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Bruksela  
Belgia

**12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/544/006

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Cimzia 200 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Opakowanie zbiorcze zawierające 10 wstrzykiwaczy półautomatycznych (5 opakowań zawierających 2 wstrzykiwacze półautomatyczne i 2 gaziki nasączone alkoholem) (z Blue box)**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym  
Certolizumab pegol

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)**

1 wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu octan, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań.  
Dodatkowe informacje w ulotce dla pacjenta.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym (AutoClicks)  
Opakowanie zbiorcze: 10 (5 x 2 ) wstrzykiwaczy półautomatycznych AutoClicks i 10 (5 x 2) gazików nasączonych alkoholem

### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie podskórne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Wstrzykiwacz półautomatyczny przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Bruksela  
Belgia

**12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/544/007

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Cimzia 200 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH**

**Opakowanie pośrednie (dla 2 wstrzykiwaczy półautomatycznych i 2 gazików nasączonych alkoholem) wewnątrz opakowania zbiorczego zawierającego 6 wstrzykiwaczy półautomatycznych (bez „Blue Box”)**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym  
Certolizumab pegol

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)**

1 wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu octan, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań.  
Dodatkowe informacje w ulotce dla pacjenta.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym (AutoClicks)  
2 wstrzykiwacze półautomatyczne AutoClicks  
2 gaziki nasączone alkoholem  
Część opakowania zbiorczego nie może być sprzedawana oddzielnie

### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie podskórne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):



**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Wstrzykiwacz półautomatyczny przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Bruksela  
Belgia

**12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/544/006

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Cimzia 200 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH**

**Opakowanie pośrednie (dla 2 wstrzykiwaczy półautomatycznych i 2 gazików nasączonych alkoholem) wewnątrz opakowania zbiorczego zawierającego 10 wstrzykiwaczy półautomatycznych (bez „Blue Box”)**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym  
Certolizumab pegol

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)**

1 wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu octan, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań.  
Dodatkowe informacje w ulotce dla pacjenta.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym (AutoClicks)  
2 wstrzykiwacze półautomatyczne AutoClicks  
2 gaziki nasączone alkoholem  
Część opakowania zbiorczego nie może być sprzedawana oddzielnie

### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie podskórne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Wstrzykiwacz półautomatyczny przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Bruksela  
Belgia

**12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/544/007

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Cimzia 200 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**TEKST NA STRZYKAWCE/ WSTRZYKIWACZU PÓŁAUTOMATYCZNYM**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

Cimzia 200 mg do wstrzykiwań  
Podanie podskórne  
sc.

**2. SPOSÓB PODANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

1 ml

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce Certolizumab pegol

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Cimzia i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cimzia
3. Jak stosować lek Cimzia
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Cimzia
6. Zawartość opakowania i inne informacje

Lekarz prowadzący wyda pacjentowi Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, z którą pacjent powinien zapoznać się przed rozpoczęciem i w trakcie stosowania leku Cimzia. Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta należy przechowywać razem z ulotką.

#### 1. Co to jest lek Cimzia i w jakim celu się go stosuje

Cimzia zawiera jako substancję czynną certolizumab pegol, który jest fragmentem ludzkiego przeciwciała. Przeciwciała są białkami, które w sposób swoisty rozpoznają i wiążą się z innymi białkami. Cimzia wiąże się ze specyficznym białkiem nazywanym czynnikiem martwicy nowotworów alfa (TNF $\alpha$ ). Dzięki temu TNF $\alpha$  jest blokowany przez lek Cimzia, co powoduje zmniejszenie stanu zapalnego w reumatoidalnym zapaleniu stawów, osiowej spondyloartropatii i łuszczycowym zapaleniu stawów. Leki, które wiążą się z TNF $\alpha$ , zwane są także blokerami TNF.

Lek Cimzia jest stosowany u dorosłych w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- **reumatoidalnego zapalenia stawów**
- **osiowej spondyloartropatii** (w tym zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa),
- **łuszczycowego zapalenia stawów.**

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Lek Cimzia jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów. Jeśli pacjent ma czynne reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, w pierwszej kolejności może otrzymać inny lek, zazwyczaj metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na wcześniej zastosowane leczenie, pacjent otrzyma lek Cimzia w połączeniu z metotreksatem w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Cimzia.

Lek Cimzia może też być stosowany w połączeniu z metotreksatem w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów, w przypadkach kiedy nie stosowano wcześniej metotreksatu lub innych leków.

Lek Cimzia w połączeniu z metotreksatem jest stosowany w celu:

- zmniejszenia oznak i objawów choroby,
- spowolnienia uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę,
- poprawy sprawności fizycznej i wykonywania codziennych czynności.

### **Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa**

Lek Cimzia jest stosowany w leczeniu ciężkiego zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (czasem określanego jako osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych). Te choroby to choroby zapalne kręgosłupa. Pacjenci z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych otrzymają najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na wcześniej zastosowane leczenie, pacjenci otrzymają lek Cimzia w celu:

- zmniejszenia oznak i objawów choroby,
- poprawy sprawności fizycznej i wykonywania codziennych czynności.

### **Łuszczycowe zapalenie stawów**

Lek Cimzia stosuje się w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów. Łuszczycowe zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów, której zazwyczaj towarzyszy łuszczyca. Pacjenci z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymają najpierw inne leki, zazwyczaj metotreksat.

W razie braku zadowalającej poprawy, w odpowiedzi na wcześniej zastosowane leczenie, pacjenci otrzymają lek Cimzia w połączeniu z metotreksatem, w celu:

- zmniejszenia oznak i objawów choroby,
- poprawy sprawności fizycznej i wykonywania codziennych czynności.

Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Cimzia.

## **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cimzia**

### **Kiedy nie stosować leku Cimzia**

- Jeśli u pacjenta stwierdzono **UCZULENIE** (nadwrażliwość) na certolizumab pegol lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna **GRUŻLICA**.
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka **NIEWYDOLNOŚĆ SERCA**. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Cimzia należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Cimzia należy poinformować lekarza, jeśli którakolwiek z poniżej opisanych sytuacji dotyczy pacjenta:

#### *Reakcje alergiczne*

- W przypadku wystąpienia objawów **REAKCJI ALERGICZNYCH**, takich jak: ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka, należy przerwać stosowanie leku Cimzia i **NATYCHMIAST** skontaktować się z lekarzem. Niektóre z tych reakcji mogły wystąpić po pierwszym podaniu produktu Cimzia.

### *Zakażenia*

- W przypadku **NAWRACAJĄCYCH lub OPORTUNISTYCZNYCH ZAKAŻEŃ** lub innych stanów zwiększających ryzyko zakażeń (takich jak leczenie lekami immunosupresyjnymi, które mogą zmniejszyć odporność organizmu).
- W przypadku występowania zakażenia lub pojawienia się objawów takich jak: gorączka, rany, zmęczenie lub choroby zębów. Podczas leczenia lekiem Cimzia może łatwiej dochodzić do zakażeń, w tym również ciężkich zakażeń lub w rzadkich przypadkach zakażeń zagrażających życiu.
- U pacjentów przyjmujących lek Cimzia zgłaszano przypadki **GRUŹLICY**, lekarz przeprowadzi badania kontrolne w celu wykrycia oznak i objawów gruźlicy przed rozpoczęciem stosowania leku Cimzia. Badania te powinny obejmować szczegółowy wywiad lekarski, badanie radiologiczne klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie Ostrzegawczej dla Pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy utajonej (nieczynnej), może zachodzić konieczność zastosowania odpowiedniego leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania leku Cimzia. W wyjątkowych sytuacjach gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli zastosowano u pacjenta profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze. Bardzo ważne jest poinformowanie lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskim kontakcie z osobą chorą na gruźlicę. Jeśli podczas leczenia lekiem Cimzia pojawią się objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, utrata masy ciała, apatia, stan podgorączkowy), lub jakiegokolwiek inne zakażenie, należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego leczenie.
- Jeśli pacjent należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia **WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B (HBV)** lub w przypadku występowania utajonego lub czynnego zakażenia HBV, lek Cimzia może zwiększyć ryzyko reaktywacji zakażenia u osób, które są nosicielami wirusa. W przypadku reaktywacji zakażenia HBV należy zaprzestać stosowania leku Cimzia. Przed zastosowaniem leku Cimzia, lekarz powinien zbadać pacjenta w kierunku zakażenia wirusem HBV.

### *Niewydolność serca*

- Podczas stosowania leku Cimzia u pacjentów z łagodną **NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA** lekarz będzie starannie kontrolować czynność serca. Ważne jest, aby poinformować lekarza o ciężkich chorobach serca występujących w przeszłości lub obecnie. W przypadku pojawienia się nowych objawów niewydolności serca lub pogorszenia istniejących (np. brak tchu lub obrzęk stóp), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym leczenie, który może podjąć decyzję o odstawieniu leku Cimzia.

### *Rak*

- Rzadko, opisywano u pacjentów leczonych lekiem Cimzia lub innymi lekami blokującymi TNF przypadki występowania niektórych rodzajów **RAKA**. Osoby chorujące od dłuższego czasu na cięższe postacie reumatoidalnego zapalenia stawów mogą być narażone na większe od przeciętnego ryzyko wystąpienia chłoniaka, który jest rodzajem nowotworu układu chłonnego. W przypadku stosowania leku Cimzia ryzyko chłoniaka lub innych nowotworów może się zwiększać. Ponadto u pacjentów otrzymujących lek Cimzia obserwowano niezbyt częste przypadki raka skóry (innego niż czerniak). Należy poinformować lekarza, jeśli podczas przyjmowania leku Cimzia lub po jego zakończeniu pojawią się nowe zmiany skórne lub istniejące zmiany skórne zmieniają wygląd.
- U dzieci i młodzieży otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF obserwowano występowanie nowotworów złośliwych, w tym nowotworów rzadkich, które w niektórych przypadkach miały przebieg śmiertelny (patrz „Dzieci i młodzież” poniżej).

### *Inne choroby*

- U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) lub osób nałogowo palących tytoń, podczas leczenia produktem Cimzia ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego może się zwiększyć. Pacjenci z POChP oraz pacjenci nałogowo palący powinni przedyskutować z lekarzem, czy leczenie antagonistami TNF jest dla nich właściwe.
- Jeśli u pacjenta występuje choroba układu nerwowego, taka jak stwardnienie rozsiane, lekarz zdecyduje, czy pacjent powinien otrzymywać lek Cimzia.



- U niektórych pacjentów organizm może nie wytwarzać wystarczającej liczby krwinek pomagających w zwalczaniu zakażeń i hamowaniu krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi uporczywa gorączka, tendencja do wylewów podskórnych (siniaków) lub krwawień albo znaczna bledność skóry, należy natychmiast zawiadomić lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu podawania leku Cimzia.
- Niezbyt często mogą wystąpić objawy choroby nazywanej toczeniem (na przykład uporczywa wysypka, gorączka, bóle stawów i zmęczenie). W przypadku wystąpienia tych objawów należy skontaktować się z lekarzem. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu podawania leku Cimzia.

### *Szczepienia*

- Należy poradzić się lekarza w przypadku poddania się szczepieniu lub planowanego szczepienia. Podczas stosowania leku Cimzia pacjenci nie powinni otrzymywać niektórych szczepionek (żywych).
- Niektóre szczepienia mogą powodować zakażenia. Stosowanie leku Cimzia podczas ciąży powoduje większe ryzyko zakażeń u dziecka w okresie około 5 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki przez kobietę w ciąży. Bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza pediatrę i innych pracowników służby zdrowia o stosowaniu leku Cimzia, aby mogli oni podjąć decyzję o terminie podania szczepionki dziecku.

### *Operacje chirurgiczne lub zabiegi stomatologiczne*

- Należy skonsultować się z lekarzem w przypadku planowanej operacji chirurgicznej lub zabiegu stomatologicznego. Pacjent powinien poinformować chirurga lub stomatologa wykonującego zabieg, że stosuje lek Cimzia i pokazać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

### **Dzieci i młodzież**

Nie zaleca się stosowania leku Cimzia u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Inne leki i Cimzia**

**NIE** należy stosować leku Cimzia w połączeniu z następującymi lekami stosowanymi w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów:

- anakinra
- abatacept

W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Lek Cimzia można stosować w połączeniu:

- z metotreksatem,
- z kortykosteroidami, lub
- z lekami przeciwbólowymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (nazywanymi także NLPZ).

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

### **Ciąża i karmienie piersią**

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Z uwagi na brak odpowiednich danych, nie zaleca się stosowania leku Cimzia u kobiet w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży w trakcie stosowania leku Cimzia i przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Stosowanie leku Cimzia podczas ciąży powoduje większe ryzyko zakażeń u dziecka. Bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza pediatrę i innych pracowników służby zdrowia o stosowaniu leku Cimzia, aby mogli oni podjąć decyzję o podaniu szczepionki dziecku (więcej informacji znajduje się w punkcie dotyczącym szczepień).

Nie wiadomo, czy Cimzia przenika do mleka kobiecego. Podczas stosowania leku Cimzia należy skonsultować się z lekarzem przed karmieniem piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Lek Cimzia może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Cimzia mogą wystąpić zawroty głowy (w tym wrażenie wirowania pomieszczenia, niewyraźne widzenie i uczucie zmęczenia).

### **Cimzia zawiera sodu octan i sodu chlorek**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 400 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować lek Cimzia**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W przypadku wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Reumatoidalne zapalenie stawów

**Dawka początkowa** u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 400 mg podawana w **tygodniu 0, 2 i 4**. Następnie należy stosować **dawkę podtrzymującą** 200 mg co drugi tydzień. Jeśli u pacjenta uzyska się odpowiedź na leczenie, lekarz może zalecić **alternatywną dawkę podtrzymującą** 400 mg co 4. tydzień. Podczas stosowania leku Cimzia należy kontynuować leczenie metotreksatem. Jeśli lekarz uzna, że przyjmowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Cimzia.

Osiowa spondyloartropatia

**Dawka początkowa** u dorosłych chorych na osiową spondyloartropatię wynosi 400 mg podawana w **tygodniu 0, 2 i 4**. Następnie należy stosować **dawkę podtrzymującą** 200 mg co drugi tydzień (od 6. tygodnia) lub 400 mg co 4. tydzień (od 8. tygodnia), zgodnie z instrukcją udzieloną przez lekarza.

Łuszczycowe zapalenie stawów

**Dawka początkowa** u dorosłych chorych na łuszczycowe zapalenie stawów wynosi 400 mg podawana w **tygodniu 0, 2 i 4**. Następnie należy stosować **dawkę podtrzymującą** 200 mg co drugi tydzień. Jeśli u pacjenta uzyska się odpowiedź na leczenie, lekarz może zalecić **alternatywną dawkę podtrzymującą** 400 mg co 4. tydzień. Podczas stosowania leku Cimzia kontynuuje się leczenie metotreksatem. Jeśli lekarz uzna, że przyjmowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Cimzia.

Lek Cimzia na ogół podawany jest przez lekarza specjalistę lub innego pracownika służby zdrowia. Lek Cimzia podaje się podskórnie w jednym (dawka 200 mg) lub dwóch wstrzyknięciach (dawka 400 mg). Wstrzyknięcie jest zazwyczaj wykonywane w udo lub brzuch.

### **Instrukcje dotyczące przygotowania i wykonywania wstrzyknięcia leku Cimzia**

Po odpowiednim przeszkoleniu lekarz może pozwolić pacjentowi na samodzielne wykonywanie wstrzyknięć. Należy przeczytać instrukcje dotyczące sposobu wykonywania wstrzyknięć leku Cimzia zamieszczone na końcu ulotki.

Jeśli lekarz prowadzący pozwolił na samodzielne wykonywanie wstrzyknięć, pacjent powinien udać się na wizytę kontrolną przed zastosowaniem 7. dawki w celu ustalenia, czy lek Cimzia jest skuteczny u pacjenta lub czy należy rozważyć inne leczenie.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Cimzia**

Jeśli lekarz prowadzący pozwolił na samodzielne wykonywanie wstrzyknięć i pacjent nieumyślnie wstrzyknął lek częściej niż zalecił lekarz, należy poinformować o tym lekarza. Zawsze należy zabrać ze sobą Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta i opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest puste.

### **Pominięcie zastosowania leku Cimzia**

Jeśli lekarz prowadzący pozwolił na samodzielne wykonywanie wstrzyknięć i pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć lek gdy tylko sobie o tym przypomni. Następne dawki należy wstrzykiwać zgodnie z początkowo ustalonym schematem dawkowania.

### **Przerwanie stosowania leku Cimzia**

Nie należy przerywać stosowania leku Cimzia bez wcześniejszego uzgodnienia z lekarzem. W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów, należy **NATYCHMIAST** powiadomić lekarza:

- znacznie nasilona wysypka, pokrzywka lub inne oznaki reakcji alergicznej
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp (obrzęk naczynioruchowy)
- trudności w oddychaniu lub połykaniu (przyczyny tych objawów mogą być różnorodne)
- brak tchu podczas wysiłku lub w pozycji leżącej, bądź obrzęk stóp (niewydolność serca)
- objawy świadczące o zaburzeniach krwi, takie jak: uporczywa gorączka, wylewy podskórne, krwawienia, błądź skóry (niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby białych krwinek)

W przypadku zaobserwowania któregokolwiek z poniższych objawów, należy **JAK NAJSZYBCIEJ** powiadomić lekarza:

- objawy zakażenia, takie jak: gorączka, złe samopoczucie, rany, choroby zębów, pieczenie podczas oddawania moczu
- uczucie osłabienia lub zmęczenia
- kaszel
- mrowienie
- drętwienie
- podwójne widzenie
- osłabienie siły mięśni w rękach i nogach
- guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania leku Cimzia:

### **Częste działania niepożądane (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):**

- zakażenia bakteryjne o dowolnej lokalizacji (nagromadzenie ropy)
- zakażenia wirusowe (w tym opryszczka, półpasiec i grypa)
- gorączka
- podwyższone ciśnienie tętnicze krwi
- wysypka lub swędzenie
- bóle głowy (w tym migrena)
- zaburzenia czucia, takie jak: drętwienie, mrowienie, uczucie pieczenia
- uczucie osłabienia i złe samopoczucie ogólne
- ból

- zaburzenia krwi
- zaburzenia wątroby
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia
- nudności

**Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):**

- uczulenia, w tym alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i alergiczne reakcje na lek (w tym wstrząs anafilaktyczny)
- przeciwciała skierowane przeciwko tkankom własnego organizmu
- nowotwory krwi i układu chłonnego takie jak białaczka i chłoniak
- nowotwory narządów mięszsowych (w tym piersi, płuc, jajnika)
- nowotwory skóry, przedrakowe zmiany skórne
- guzy łagodne (niezłośliwe) i torbiele (w tym również skóry)
- zaburzenia serca, w tym osłabienie mięśnia sercowego, niewydolność serca, zawał serca, uczucie dyskomfortu lub ucisku na klatkę piersiową, nieprawidłowy rytm serca, w tym nieregularne uderzenia serca
- obrzęki (twarzy lub nóg)
- objawy toczenia (choroba immunologiczna/tkanki łącznej) (ból stawów, wysypki skórne, nadwrażliwość na światło i gorączka)
- zapalenie naczyń
- posocznica (poważne zakażenie, które może prowadzić do niewydolności narządowej, wstrząsu lub zgonu)
- gruźlica
- zakażenia grzybicze (występują w przypadku osłabienia zdolności organizmu do zwalczania zakażeń)
- schorzenia i stany zapalne układu oddechowego (w tym astma, brak tchu, kaszel, niedrożność zatok, zapalenie opłucnej lub trudności w oddychaniu)
- zaburzenia żołądkowe, w tym nagromadzenie płynu w jamie brzusznej, owrzodzenia (w tym owrzodzenia jamy ustnej), perforacja, rozdęcie, zapalenie, zgaga, rozstrój, suchość w ustach
- zaburzenia dróg żółciowych
- zaburzenia mięśni, w tym zwiększona aktywność enzymów pochodzenia mięśniowego
- zmiany stężenia różnych soli we krwi
- zmiany stężenia cholesterolu lub tłuszczów we krwi
- skrzepy krwi w żyłach lub w płucach
- krwawienie lub wylewy podskórne (siniaki)
- zmiana liczby krwinek, w tym zmniejszona liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość), zmniejszona lub zwiększona liczba płytek krwi
- powiększone węzły chłonne
- objawy grypopodobne, dreszcze, zmiana odczuwania temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca
- lęk i zaburzenia nastroju, takie jak depresja, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała
- dzwonięcie w uszach
- zawroty głowy (uczucie wirowania)
- uczucie omdlewania, włącznie z utratą przytomności
- zaburzenia dotyczące nerwów kończyn, w tym objawy drętwienia, mrowienia, pieczenia, zawroty głowy, drżenie mięśni

- zaburzenia skóry, takie jak: wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy, stany zapalne skóry (takie jak egzema), zaburzenia gruczołów potowych, owrzodzenia, nadwrażliwość na światło, trądzik, wypadanie włosów, przebarwienia skóry, rozdzielanie paznokci, suchość skóry i uszkodzenia skóry
- upośledzenie procesów gojenia
- zaburzenia nerek i dróg moczowych, w tym upośledzenie wydolności nerek, obecność krwi w moczu oraz zaburzenia w oddawaniu moczu
- zaburzenia cyklu miesięczkowego (okresu), w tym brak krwawienia bądź krwawienie obfite lub nieregularne
- zaburzenia piersi
- zapalenie gałki ocznej i powieki, zaburzenia widzenia, zaburzenia łzawienia
- zwiększenie niektórych parametrów krwi (zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi)
- wydłużony czas krzepnięcia w testach laboratoryjnych

**Rzadkie działania niepożądane (mogą występować u nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów):**

- nowotwory żołądka i jelit, czerniak
- stany zapalne płuc (śródmięszkowe zapalenie płuc, zapalenie płuc)
- udar, zatory naczyń krwionośnych (stwardnienie tętnic), nieprawidłowości naczyń krwionośnych, słabe krążenie krwi, które powoduje drętwienie i błądność palców rąk i nóg (zespół Raynaud'a), przebarwienie skóry w postaci fioletowawych marmurkowatych plam, małe żyły blisko powierzchni skóry mogą stać się widoczne
- zapalenie osierdzia
- zaburzenia rytmu serca
- powiększona śledziona
- zwiększenie liczby czerwonych krwinek
- nieprawidłowa morfologia krwinek białych
- tworzenie się kamieni w pęcherzyku żółciowym
- zaburzenia nerek (w tym zapalenie nerek)
- zaburzenia immunologiczne, takie jak sarkoidoza (wysypka, bóle stawów, gorączka), choroba posurowicza, zapalenie tkanki tłuszczowej, obrzęk naczynioruchowy (obrzęk warg, twarzy, gardła)
- zaburzenia tarczycy (powiększenie tarczycy, zmęczenie, utrata masy ciała)
- zwiększenie stężenia żelaza
- zwiększenie stężenia kwasu moczowego
- próba samobójcza, osłabienie sprawności intelektualnej, majaczenie
- zapalenie nerwu słuchowego, wzrokowego lub twarzowego, zaburzenia koordynacji lub równowagi
- zwiększenie motoryki żołądka i jelit
- przetoka (połączenie jednego narządu z innym)(o różnej lokalizacji)
- zaburzenia jamy ustnej, w tym ból podczas połykania
- złuszczenie skóry, tworzenie się pęcherzy, zaburzenia struktury włosów
- zaburzenia seksualne
- drgawki

**Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):**

- stwardnienie rozsiane\*
- zespół Guillain-Barré\*
- rak z komórek Merkela (rodzaj raka skóry)\*

\* Zdarzenia te są powiązane z tą grupą leków, ale częstość zachorowań u osób stosujących produkt Cimzia nie jest znana.

**Inne działania niepożądane**

Podczas stosowania leku Cimzia w innych chorobach następujące działania niepożądane występowały niezbyt często:

- zwężenie odcinka przewodu pokarmowego
- niedrożność przewodu pokarmowego
- pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego
- poronienie samoistne
- azoospermia (brak wytwarzania nasienia)

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**5. Jak przechowywać lek Cimzia**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i strzykawce po skrócie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Ampułkostrzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym (pudełku) w celu ochrony przed światłem.

Nie należy stosować leku, jeżeli roztwór ma zmieniony kolor, jest mętny lub widać w nim cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

**6. Zawartość opakowania i inne informacje****Co zawiera lek Cimzia**

- Substancją czynną leku jest certolizumab pegol. Każda ampułkostrzykawka zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml.
- Pozostałe składniki to: sodu octan, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań (patrz „Cimzia zawiera sodu octan i sodu chlorek” w punkcie 2).

### **Jak wygląda lek Cimzia i co zawiera opakowanie**

Cimzia to roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w gotowej do użycia ampułkostrzykawce. Roztwór jest klarowny do opalizującego, bezbarwny do żółtego.

Jedno opakowanie leku Cimzia zawiera:

- dwie ampułkostrzykawki z roztworem, oraz
- dwa gaziki nasączone alkoholem (w celu oczyszczenia wybranych miejsc wstrzyknięcia).

Dostępne są opakowania zawierające 2 ampułkostrzykawki i 2 gaziki nasączone alkoholem, opakowanie zbiorcze zawierające 6 ampułkostrzykawek (3 opakowania po 2 ampułkostrzykawki) i 6 gazików nasączonych alkoholem (3 opakowania po 2 gaziki) oraz opakowanie zbiorcze zawierające 10 ampułkostrzykawek (5 opakowań po 2 ampułkostrzykawki) i 10 gazików nasączonych alkoholem (5 opakowań po 2 gaziki).

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma S.A./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 9 2514 4221

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**  
UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**  
UCB Pharma S.A.  
Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**  
UCB Pharma S.A.  
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**  
Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**  
UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**  
Vistor hf.  
Tel: + 354 535 7000

**Italia**  
UCB Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 / 02 300 791

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

**Latvija**  
UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221

**Österreich**  
UCB Pharma GmbH  
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

**Polska**  
UCB Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 696 99 20

**Portugal**  
UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda  
Tel: + 351 / 21 302 5300

**România**  
UCB Pharma Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 300 29 04

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

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

**Suomi/Finland**  
UCB Pharma Oy Finland  
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

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

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}**

### **Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

---

## **INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWANIA I PODANIA LEKU CIMZIA WE WSTRZYKNIĘCIU**

Po odpowiednim przeszkoleniu wstrzyknięcie może wykonywać sam pacjent lub inna osoba, na przykład członek rodziny lub znajomy. Poniższe instrukcje wyjaśniają, jak należy wstrzykiwać lek Cimzia. Należy uważnie przeczytać instrukcje i zastosować je krok po kroku. Lekarz prowadzący lub inny pracownik służby zdrowia nauczą pacjenta, jak samodzielnie wykonać wstrzyknięcie. Pacjent nie powinien podejmować prób wykonania wstrzyknięcia, dopóki nie zrozumie, jak je przygotować i wykonać.

Roztworu nie należy mieszać z innymi lekami w jednej strzykawce.

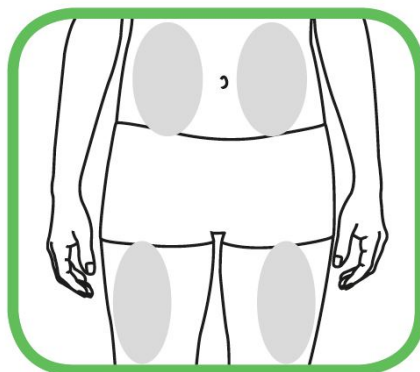


## 1. Czynności wstępne

- Umyć dokładnie ręce.
- Wyjąć opakowanie leku Cimzia z lodówki.
- Wyjąć następujące przedmioty z pudełka i ułożyć na czystej, płaskiej powierzchni:
  - jedną ampułkostrzykawkę
  - jeden gazik nasączony alkoholem
- Sprawdzić termin ważności umieszczony na strzykawce i pudełku. Nie stosować leku Cimzia po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu i strzykawce po skrótce „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Odczekać do chwili, gdy ampułkostrzykawka osiągnie temperaturę pokojową. Trwa to 30 minut. Nie należy próbować ogrzewać strzykawki. W celu zmniejszenia dyskomfortu podczas wstrzyknięcia, lek Cimzia powinien być podawany kiedy roztwór osiągnie temperaturę pokojową.
- Nie usuwać osłonki dopóki nie jest się gotowym do wykonania wstrzyknięcia.

## 2. Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia

- Wybrać miejsce na udzie lub brzuchu.



- Za każdym razem należy wykonywać wstrzyknięcie w innym miejscu niż poprzednio.
  - Nie wykonywać wstrzyknięcia w miejscu, gdzie skóra jest zaczerwieniona, zasiniona lub twarda.
  - Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia kolistym ruchem od środka na zewnątrz, używając załączonego gazika nasączonego alkoholem.
  - Nie dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.

## 3. Wykonywanie wstrzyknięcia

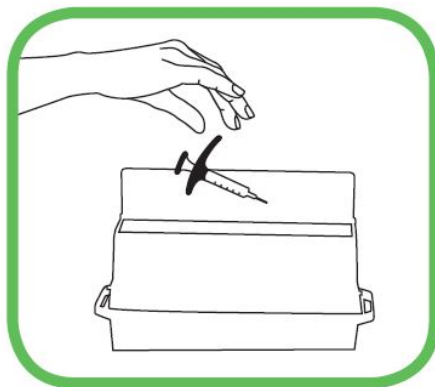
- NIE potrząsać strzykawką.
- Sprawdzić lek w trzonie strzykawki. Nie używać jeśli roztwór ma zmieniony kolor, jest mętny lub jeśli widoczne są w nim cząsteczki. Mogą być widoczne pęcherzyki powietrza. Jest to normalne. **Nie ma potrzeby usuwania pęcherzyków powietrza przed wykonaniem wstrzyknięcia.** Wstrzyknięcie podskórne roztworu zawierającego pęcherzyki powietrza jest nieszkodliwe.
- Zdjąć osłonkę z igły, pilnując, aby nie dotknąć igły i nie dotknąć nią jakiegokolwiek powierzchni. Nie zginać igły.
- Jedną ręką delikatnie uchwycić oczyszczoną powierzchnię skóry i mocno przytrzymać.



- Drugą ręką trzymać strzykawkę pod kątem 45 stopni do powierzchni skóry.
- Jednym szybkim, krótkim ruchem wbić całą igłę w skórę.
- Nacisnąć tłok strzykawki w celu wstrzyknięcia roztworu – opróżnienie strzykawki może trwać do 10 sekund.
- Po opróżnieniu strzykawki ostrożnie wyjąć igłę ze skóry trzymając ją pod tym samym kątem jak podczas wprowadzania.
- Zwolnić ucisk fałdu skóry.
- Przez kilka sekund przy użyciu kawałka gazy uciskać miejsce wstrzyknięcia. Nie trzeć miejsca wstrzyknięcia. Jeśli konieczne, miejsce wstrzyknięcia można przykryć małym plastrem z opatrunkiem.

#### 4. Wyrzucanie elementów strzykawki

- NIE należy ponownie używać strzykawki lub nakładać osłonki na igłę.
- Po wykonaniu wstrzyknięcia należy natychmiast wyrzucić zużytą strzykawkę do specjalnego pojemnika na odpady zgodnie ze wskazówkami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.



- Pojemnik na odpady należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce

Ampulkostrzykawka z osłoną igły

Certolizumab pegol

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Cimzia i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cimzia
3. Jak lek Cimzia będzie podawany
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Cimzia
6. Zawartość opakowania i inne informacje

Lekarz prowadzący wyda pacjentowi Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, z którą pacjent powinien zapoznać się przed rozpoczęciem i w trakcie stosowania leku Cimzia. Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta należy przechowywać razem z ulotką.

#### 1. Co to jest lek Cimzia i w jakim celu się go stosuje

Cimzia zawiera jako substancję czynną certolizumab pegol, który jest fragmentem ludzkiego przeciwciała. Przeciwciała są białkami, które w sposób swoisty rozpoznają i wiążą się z innymi białkami. Cimzia wiąże się ze specyficznym białkiem nazywanym czynnikiem martwicy nowotworów alfa (TNF $\alpha$ ). Dzięki temu TNF $\alpha$  jest blokowany przez lek Cimzia, co powoduje zmniejszenie stanu zapalnego w reumatoidalnym zapaleniu stawów, osiowej spondyloartropatii i łuszczycowym zapaleniu stawów. Leki, które wiążą się z TNF $\alpha$ , zwane są także blokerami TNF.

Lek Cimzia jest stosowany u dorosłych w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- **reumatoidalnego zapalenia stawów**
- **osiowej spondyloartropatii** (w tym zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa),
- **łuszczycowego zapalenia stawów**

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Lek Cimzia jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów. Jeśli pacjent ma czynne reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, w pierwszej kolejności może otrzymać inny lek, zazwyczaj metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na wcześniej zastosowane leczenie, pacjent otrzyma lek Cimzia w połączeniu z metotreksatem w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Cimzia.

Lek Cimzia może też być stosowany w połączeniu z metotreksatem w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów, w przypadkach kiedy nie stosowano wcześniej metotreksatu lub innych leków.

Lek Cimzia w połączeniu z metotreksatem jest stosowany w celu:

- zmniejszenia oznak i objawów choroby,
- spowolnienia uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę,
- poprawy sprawności fizycznej i wykonywania codziennych czynności.

### **Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa**

Lek Cimzia jest stosowany w leczeniu ciężkiego zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (czasem określanego jako osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych). Te choroby to choroby zapalne kręgosłupa. Pacjenci z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych otrzymają najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na wcześniej zastosowane leczenie, pacjenci otrzymają lek Cimzia w celu:

- zmniejszenia oznak i objawów choroby,
- poprawy sprawności fizycznej i wykonywania codziennych czynności.

### **Łuszczycowe zapalenie stawów**

Lek Cimzia stosuje się w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów. Łuszczycowe zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów, której zazwyczaj towarzyszy łuszczyca. Pacjenci z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymają najpierw inne leki, zazwyczaj metotreksat.

W razie braku zadowalającej poprawy, w odpowiedzi na wcześniej zastosowane leczenie, pacjenci otrzymają lek Cimzia w połączeniu z metotreksatem, w celu:

- zmniejszenia oznak i objawów choroby,
- poprawy sprawności fizycznej i wykonywania codziennych czynności.

Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Cimzia.

## **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cimzia**

### **Kiedy nie stosować leku Cimzia**

- Jeśli u pacjenta stwierdzono **UCZULENIE** (nadwrażliwość) na certolizumab pegol lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna **GRUŻLICA**.
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka **NIEWYDOLNOŚĆ SERCA**. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Cimzia należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Cimzia należy poinformować lekarza, jeśli którakolwiek z poniżej opisanych sytuacji dotyczy pacjenta:

#### *Reakcje alergiczne*

- W przypadku wystąpienia objawów **REAKCJI ALERGICZNYCH**, takich jak: ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka, należy przerwać stosowanie leku Cimzia i **NATYCHMIAST** skontaktować się z lekarzem. Niektóre z tych reakcji mogły wystąpić po pierwszym podaniu produktu Cimzia.

### *Zakażenia*

- W przypadku **NAWRACAJĄCYCH lub OPORTUNISTYCZNYCH ZAKAŻEŃ** lub innych stanów zwiększających ryzyko zakażeń (takich jak leczenie lekami immunosupresyjnymi, które mogą zmniejszyć odporność organizmu).
- W przypadku występowania zakażenia lub pojawienia się objawów takich jak: gorączka, rany, zmęczenie lub choroby zębów. Podczas leczenia lekiem Cimzia może łatwiej dochodzić do zakażeń, w tym również ciężkich zakażeń lub w rzadkich przypadkach zakażeń zagrażających życiu.
- U pacjentów przyjmujących lek Cimzia zgłaszano przypadki **GRUŹLICY**, lekarz przeprowadzi badania kontrolne w celu wykrycia oznak i objawów gruźlicy przed rozpoczęciem stosowania leku Cimzia. Badania te powinny obejmować szczegółowy wywiad lekarski, badanie radiologiczne klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie Ostrzegawczej dla Pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy utajonej (nieczynnej), może zachodzić konieczność zastosowania odpowiedniego leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania leku Cimzia. W wyjątkowych sytuacjach gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli zastosowano u pacjenta profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze. Bardzo ważne jest poinformowanie lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskim kontakcie z osobą chorą na gruźlicę. Jeśli podczas leczenia lekiem Cimzia pojawią się objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, utrata masy ciała, apatia, stan podgorączkowy), lub jakiegokolwiek inne zakażenie, należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego leczenie.
- Jeśli pacjent należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia **WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B (HBV)** lub w przypadku występowania utajonego lub czynnego zakażenia HBV, lek Cimzia może zwiększyć ryzyko reaktywacji zakażenia u osób, które są nosicielami wirusa. W przypadku reaktywacji zakażenia HBV należy zaprzestać stosowania leku Cimzia. Przed zastosowaniem leku Cimzia, lekarz powinien zbadać pacjenta w kierunku zakażenia wirusem HBV.

### *Niewydolność serca*

- Podczas stosowania leku Cimzia u pacjentów z łagodną **NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA** lekarz będzie starannie kontrolować czynność serca. Ważne jest, aby poinformować lekarza o ciężkich chorobach serca występujących w przeszłości lub obecnie. W przypadku pojawienia się nowych objawów niewydolności serca lub pogorszenia istniejących (np. brak tchu lub obrzęk stóp), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym leczenie, który może podjąć decyzję o odstawieniu leku Cimzia.

### *Rak*

- Rzadko, opisywano u pacjentów leczonych lekiem Cimzia lub innymi lekami blokującymi TNF przypadki występowania niektórych rodzajów **RAKA**. Osoby chorujące od dłuższego czasu na cięższe postacie reumatoidalnego zapalenia stawów mogą być narażone na większe od przeciętnego ryzyko wystąpienia chłoniaka, który jest rodzajem nowotworu układu chłonnego. W przypadku stosowania leku Cimzia ryzyko chłoniaka lub innych nowotworów może się zwiększać. Ponadto u pacjentów otrzymujących lek Cimzia obserwowano niezbyt częste przypadki raka skóry (innego niż czerniak). Należy poinformować lekarza, jeśli podczas przyjmowania leku Cimzia lub po jego zakończeniu pojawią się nowe zmiany skórne lub istniejące zmiany skórne zmieniają wygląd.
- U dzieci i młodzieży otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF obserwowano występowanie nowotworów złośliwych, w tym nowotworów rzadkich, które w niektórych przypadkach miały przebieg śmiertelny (patrz „Dzieci i młodzież” poniżej).

### *Inne choroby*

- U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) lub osób nałogowo palących tytoń, podczas leczenia produktem Cimzia ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego może się zwiększyć. Pacjenci z POChP oraz pacjenci nałogowo palący powinni przedyskutować z lekarzem, czy leczenie antagonistami TNF jest dla nich właściwe.
- Jeśli u pacjenta występuje choroba układu nerwowego, taka jak stwardnienie rozsiane, lekarz zdecyduje, czy pacjent powinien otrzymywać lek Cimzia.

- U niektórych pacjentów organizm może nie wytwarzać wystarczającej liczby krwinek pomagających w zwalczaniu zakażeń i hamowaniu krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi uporczywa gorączka, tendencja do wylewów podskórnych (siniaków) lub krwawień albo znaczna bledność skóry, należy natychmiast zawiadomić lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu podawania leku Cimzia.
- Niezbyt często mogą wystąpić objawy choroby nazywanej toczeniem (na przykład uporczywa wysypka, gorączka, bóle stawów i zmęczenie). W przypadku wystąpienia tych objawów należy skontaktować się z lekarzem. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu podawania leku Cimzia.

#### *Szczepienia*

- Należy poradzić się lekarza w przypadku poddania się szczepieniu lub planowanego szczepienia. Podczas stosowania leku Cimzia pacjenci nie powinni otrzymywać niektórych szczepionek (żywych).
- Niektóre szczepienia mogą powodować zakażenia. Stosowanie leku Cimzia podczas ciąży powoduje większe ryzyko zakażeń u dziecka w okresie około 5 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki przez kobietę w ciąży. Bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza pediatrę i innych pracowników służby zdrowia o stosowaniu leku Cimzia, aby mogli oni podjąć decyzję o terminie podania szczepionki dziecku.

#### *Operacje chirurgiczne lub zabiegi stomatologiczne*

- Należy skonsultować się z lekarzem w przypadku planowanej operacji chirurgicznej lub zabiegu stomatologicznego. Pacjent powinien poinformować chirurga lub stomatologa wykonującego zabieg, że stosuje lek Cimzia i pokazać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

#### **Dzieci i młodzież**

Nie zaleca się stosowania leku Cimzia u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

#### **Inne leki i Cimzia**

**NIE** należy stosować leku Cimzia w połączeniu z następującymi lekami stosowanymi w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów:

- anakinra
- abatacept

W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Lek Cimzia można stosować w połączeniu:

- z metotreksatem,
- z kortykosteroidami, lub
- z lekami przeciwbólowymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (nazywanymi także NLPZ).

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

#### **Ciąża i karmienie piersią**

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Z uwagi na brak odpowiednich danych, nie zaleca się stosowania leku Cimzia u kobiet w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży w trakcie stosowania leku Cimzia i przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Stosowanie leku Cimzia podczas ciąży powoduje większe ryzyko zakażeń u dziecka. Bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza pediatrę i innych pracowników służby zdrowia o stosowaniu leku Cimzia, aby mogli oni podjąć decyzję o podaniu szczepionki dziecku (więcej informacji znajduje się w punkcie dotyczącym szczepień).

Nie wiadomo, czy Cimzia przenika do mleka kobiecego. Podczas stosowania leku Cimzia należy skonsultować się z lekarzem przed karmieniem piersią.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Lek Cimzia może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Cimzia mogą wystąpić zawroty głowy (w tym wrażenie wirowania pomieszczenia, niewyraźne widzenie i uczucie zmęczenia).

#### **Cimzia zawiera sodu octan i sodu chlorek**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 400 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **3. Jak lek Cimzia będzie podawany**

Lek Cimzia będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę w szpitalu lub klinice.

Reumatoidalne zapalenie stawów

**Dawka początkowa** u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 400 mg podawana w **tygodniu 0, 2 i 4**. Następnie należy stosować **dawkę podtrzymującą** 200 mg co drugi tydzień. Jeśli u pacjenta uzyska się odpowiedź na leczenie, lekarz może zalecić **alternatywną dawkę podtrzymującą** 400 mg co 4. tydzień. Podczas stosowania leku Cimzia należy kontynuować leczenie metotreksatem. Jeśli lekarz uzna, że przyjmowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Cimzia.

Osiowa spondyloartropatia

**Dawka początkowa** u dorosłych chorych na osiową spondyloartropatię wynosi 400 mg podawana w **tygodniu 0, 2 i 4**. Następnie należy stosować **dawkę podtrzymującą** 200 mg co drugi tydzień (od 6. tygodnia) lub 400 mg co 4. tydzień (od 8. tygodnia), zgodnie z instrukcją udzieloną przez lekarza.

Łuszczycowe zapalenie stawów

**Dawka początkowa** u dorosłych chorych na łuszczycowe zapalenie stawów wynosi 400 mg podawana w **tygodniu 0, 2 i 4**. Następnie należy stosować **dawkę podtrzymującą** 200 mg co drugi tydzień. Jeśli u pacjenta uzyska się odpowiedź na leczenie, lekarz może zalecić **alternatywną dawkę podtrzymującą** 400 mg co 4. tydzień. Podczas stosowania leku Cimzia należy kontynuować leczenie metotreksatem. Jeśli lekarz uzna, że przyjmowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Cimzia.

Lek Cimzia na ogół podawany jest przez lekarza specjalistę lub innego pracownika służby zdrowia. Lek Cimzia podaje się podskórnie w jednym (dawka 200 mg) lub dwóch wstrzyknięciach (dawka 400 mg). Wstrzyknięcie jest zazwyczaj wykonywane w udo lub brzuch.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Cimzia**

Ten lek jest podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę, w związku z czym mało prawdopodobne jest podanie pacjentowi większej niż zalecana dawki leku. Zawsze należy zabrać ze sobą Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

#### **Pominięcie zastosowania leku Cimzia**

Jeśli pacjent zapomniiał lub opuścił wizytę w celu przyjęcia leku Cimzia, należy udać się na następną wizytę tak szybko jak to tylko możliwe.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

#### 4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów, należy **NATYCHMIAST** powiadomić lekarza:

- znacznie nasilona wysypka, pokrzywka lub inne oznaki reakcji alergicznej
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp (obrzęk naczynioruchowy)
- trudności w oddychaniu lub połykaniu (przyczyny tych objawów mogą być różnorodne)
- brak tchu podczas wysiłku lub w pozycji leżącej, bądź obrzęk stóp (niewydolność serca)
- objawy świadczące o zaburzeniach krwi, takie jak: uporczywa gorączka, wylewy podskórne, krwawienia, błądź skóry (niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby białych krwinek)

W przypadku zaobserwowania któregokolwiek z poniższych objawów, należy **JAK NAJSZYBCIEJ** powiadomić lekarza:

- objawy zakażenia, takie jak: gorączka, złe samopoczucie, rany, choroby zębów, pieczenie podczas oddawania moczu
- uczucie osłabienia lub zmęczenia
- kaszel
- mrowienie
- drętwienie
- podwójne widzenie
- osłabienie siły mięśni w rękach i nogach
- guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania leku Cimzia:

##### **Częste działania niepożądane (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):**

- zakażenia bakteryjne o dowolnej lokalizacji (nagromadzenie ropy)
- zakażenia wirusowe (w tym opryszczka, półpasiec i grypa)
- gorączka
- podwyższone ciśnienie tętnicze krwi
- wysypka lub swędzenie
- bóle głowy (w tym migrena)
- zaburzenia czucia, takie jak: drętwienie, mrowienie, uczucie pieczenia
- uczucie osłabienia i złe samopoczucie ogólne
- ból
- zaburzenia krwi
- zaburzenia wątroby
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia
- nudności

##### **Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):**

- uczulenia, w tym alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i alergiczne reakcje na lek (w tym wstrząs anafilaktyczny)
- przeciwciała skierowane przeciwko tkankom własnego organizmu



- nowotwory krwi i układu chłonnego takie jak białaczka i chłoniak
- nowotwory narządów mięsaszowych (w tym piersi, płuc, jajnika)
- nowotwory skóry, przedrakowe zmiany skórne
- guzy łagodne (niezłośliwe) i torbiele (w tym również skóry)
- zaburzenia serca, w tym osłabienie mięśnia sercowego, niewydolność serca, zawał serca, uczucie dyskomfortu lub ucisku na klatkę piersiową, nieprawidłowy rytm serca, w tym nieregularne uderzenia serca
- obrzęki (twarzy lub nóg)
- objawy toczenia (choroba immunologiczna/tkanki łącznej) (ból stawów, wysypki skórne, nadwrażliwość na światło i gorączka)
- zapalenie naczyń
- posocznica (poważne zakażenie, które może prowadzić do niewydolności narządowej, wstrząsu lub zgonu)
- gruźlica
- zakażenia grzybicze (występują w przypadku osłabienia zdolności organizmu do zwalczania zakażeń)
- schorzenia i stany zapalne układu oddechowego (w tym astma, brak tchu, kaszel, niedrożność zatok, zapalenie opłucnej lub trudności w oddychaniu)
- zaburzenia żołądkowe, w tym nagromadzenie płynu w jamie brzusznej, owrzodzenia (w tym owrzodzenia jamy ustnej), perforacja, rozdęcie, zapalenie, zgaga, rozstrój, suchość w ustach
- zaburzenia dróg żółciowych
- zaburzenia mięśni, w tym zwiększona aktywność enzymów pochodzenia mięśniowego
- zmiany stężenia różnych soli we krwi
- zmiany stężenia cholesterolu lub tłuszczów we krwi
- skrzepy krwi w żyłach lub w płucach
- krwawienie lub wylewy podskórne (siniaki)
- zmiana liczby krwinek, w tym zmniejszona liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość), zmniejszona lub zwiększona liczba płytek krwi
- powiększone węzły chłonne
- objawy grypopodobne, dreszcze, zmiana odczuwania temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca
- lęk i zaburzenia nastroju, takie jak depresja, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała
- zawroty głowy (uczucie wirowania)
- uczucie omdlewania, włącznie z utratą przytomności
- zaburzenia dotyczące nerwów kończyn, w tym objawy drętwienia, mrowienia, pieczenia, zawroty głowy, drżenie mięśni
- zaburzenia skóry, takie jak: wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy, stany zapalne skóry (takie jak egzema), zaburzenia gruczołów potowych, owrzodzenia, nadwrażliwość na światło, trądzik, wypadanie włosów, przebarwienia skóry, rozdzielanie paznokci, suchość skóry i uszkodzenia skóry
- upośledzenie procesów gojenia
- zaburzenia nerek i dróg moczowych, w tym upośledzenie wydolności nerek, obecność krwi w moczu oraz zaburzenia w oddawaniu moczu
- zaburzenia cyklu miesięczkowego (okresu), w tym brak krwawienia bądź krwawienie obfite lub nieregularne
- zaburzenia piersi
- zapalenie gałki ocznej i powieki, zaburzenia widzenia, zaburzenia łzawienia

- zwiększenie niektórych parametrów krwi (zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi)
- wydłużony czas krzepnięcia w testach laboratoryjnych

**Rzadkie działania niepożądane (mogą występować u nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów):**

- nowotwory żołądka i jelit, czerniak
- stany zapalne płuc (śródmiaższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc)
- udar, zatory naczyń krwionośnych (stwardnienie tętnic), nieprawidłowości naczyń krwionośnych, słabe krążenie krwi, które powoduje drętwienie i bledność palców rąk i nóg (zespół Raynaud'a), przebarwienie skóry w postaci fioletowawych marmurkowatych plam, małe żyły blisko powierzchni skóry mogą stać się widoczne
- zapalenie osierdzia
- zaburzenia rytmu serca
- powiększona śledziona
- zwiększenie liczby czerwonych krwinek
- nieprawidłowa morfologia krwinek białych
- tworzenie się kamieni w pęcherzyku żółciowym
- zaburzenia nerek (w tym zapalenie nerek)
- zaburzenia immunologiczne, takie jak: sarkoidoza (wysypka, bóle stawów, gorączka), choroba posurowicza, zapalenie tkanki tłuszczowej, obrzęk naczynioruchowy (obrzęk warg, twarzy, gardła)
- zaburzenia tarczycy (powiększenie tarczycy, zmęczenie, utrata masy ciała)
- zwiększenie stężenia żelaza
- zwiększenie stężenia kwasu moczowego
- próba samobójcza, osłabienie sprawności intelektualnej, majaczenie
- zapalenie nerwu słuchowego, wzrokowego lub twarzowego, zaburzenia koordynacji lub równowagi
- dzwonięcie w uszach
- zwiększenie motoryki żołądka i jelit
- przetoka (połączenie jednego narządu z innym)(o różnej lokalizacji)
- zaburzenia jamy ustnej, w tym ból podczas połykania
- złuszczenie skóry, tworzenie się pęcherzy, zaburzenia struktury włosów
- zaburzenia seksualne
- drgawki

**Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):**

- stwardnienie rozsiane\*
- zespół Guillain-Barré\*
- rak z komórek Merckela (rodzaj raka skóry)\*

\* Zdarzenia te są powiązane z tą grupą leków, ale częstość zachorowań u osób stosujących produkt Cimzia nie jest znana.

Inne działania niepożądane

Podczas stosowania leku Cimzia w innych chorobach następujące działania niepożądane występowały niezbyt często:

- zwężenie odcinka przewodu pokarmowego
- niedrożność przewodu pokarmowego

- pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego
- poronienie samoistne
- azoospermia (brak wytwarzania nasienia)

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do: krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Cimzia**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i strzykawce po skrócie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Ampułkostrzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym (pudełku) w celu ochrony przed światłem.

Nie należy stosować leku, jeżeli roztwór ma zmieniony kolor, jest mętny lub widać w nim cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Cimzia**

- Substancją czynną leku jest certolizumab pegol. Każda ampułkostrzykawka zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml.
- Pozostałe składniki to: sodu octan, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań (patrz „Cimzia zawiera sodu octan i sodu chlorek” w punkcie 2).

### **Jak wygląda lek Cimzia i co zawiera opakowanie**

Cimzia to roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w gotowej do użycia ampułkostrzykawce. Roztwór jest klarowny do opalizującego, bezbarwny do żółtego.

Jedno opakowanie leku Cimzia zawiera:

- dwie ampułkostrzykawki z osłoną igły z roztworem, oraz
- dwa gaziki nasączone alkoholem (w celu oczyszczenia wybranych miejsc wstrzyknięcia).

Opakowanie zawiera 2 ampułkostrzykawki i 2 gaziki nasączone alkoholem.

### **Podmiot odpowiedzialny**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruksela

Belgia

**Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

UCB Pharma S.A.  
Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**

UCB Pharma S.A.  
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: + 354 535 7000

**Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

UCB Pharma B.V.  
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

**Norge**

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

**Österreich**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

**Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 696 99 20

**Portugal**

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda  
Tel: + 351 / 21 302 5300

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος**

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

**Latvija**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland  
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

---

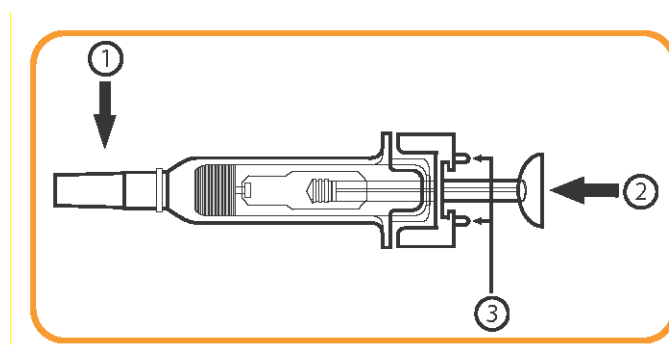
**Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla pracowników służby zdrowia:**

**INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWANIA I PODANIA LEKU CIMZIA WE WSTRZYKNIĘCIU**

Poniższe instrukcje wyjaśniają, jak należy wstrzykiwać lek Cimzia. Należy uważnie przeczytać instrukcje i zastosować je krok po kroku.

Roztworu NIE należy mieszać z innymi lekami w jednej strzykawce.

Poniżej przedstawiono rysunek ampułkostrzykawki z osłoną igły.



Rysunek 1

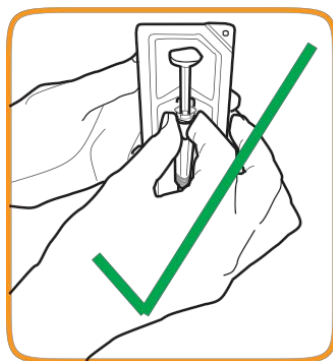
- 1: Osłonka igły  
2: Głowica tłoka  
3: Zaciski uruchamiające osłonkę igły

W celu wykonania każdego wstrzyknięcia niezbędne są:

- 1 ampułkostrzykawka z osłoną igły
- 1 gazik nasączony alkoholem

## 1. Czynności wstępne

- Umyć dokładnie ręce.
- Wyjąć opakowanie leku Cimzia z lodówki.
- Wyjąć następujące przedmioty z pudełka z lekiem Cimzia i ułożyć na czystej, płaskiej powierzchni:
  - jedną ampułkostrzykawkę
  - jeden gazik nasączony alkoholem
- Sprawdzić termin ważności umieszczony na pudełku i tacce. Nie stosować leku Cimzia po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu i tacce po skrócie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Odczekać do chwili, gdy ampułkostrzykawkę osiągnie temperaturę pokojową. Trwa to 30 minut. Nie należy próbować ogrzewać strzykawki. W celu zmniejszenia dyskomfortu podczas wstrzyknięcia, lek Cimzia powinien być podawany kiedy roztwór osiągnie temperaturę pokojową.
- Wyjąć ampułkostrzykawkę z tacki poprzez uchwycenie trzonu strzykawki, tak jak pokazano na rysunku 2. **Podczas wyjmowania** (tak jak pokazano na rysunku 3), **NIE dotykać zacisku uruchamiającego osłonkę igły (oznaczonego cyfrą 3 na rysunku 1), aby zapobiec przedwczesnemu zakryciu igły osłonką.**



Rysunek 2



Rysunek 3

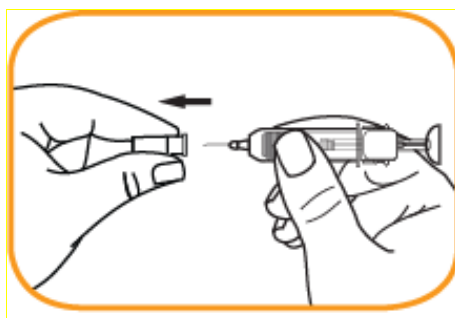
- Nie używać strzykawki jeśli zostanie upuszczona bez opakowania.
- Nie usuwać osłonki dopóki nie jest się gotowym do wykonania wstrzyknięcia.

## 2. Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia

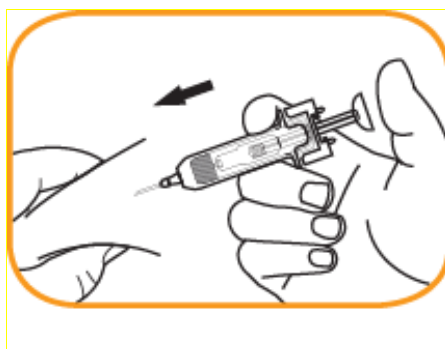
- Wybrać miejsce na udzie lub brzuchu.
- Za każdym razem należy wykonywać wstrzyknięcie w innym miejscu niż poprzednio.
- Nie wykonywać wstrzyknięcia w miejscu, gdzie skóra jest zaczerwieniona, zasiniona lub twarda.
- Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia kolistym ruchem od środka na zewnątrz, używając załączonego gazika nasączonego alkoholem.
- Nie dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.
- Nie wykonywać wstrzyknięcia dopóki skóra nie będzie sucha.

### 3. Wykonywanie wstrzyknięcia

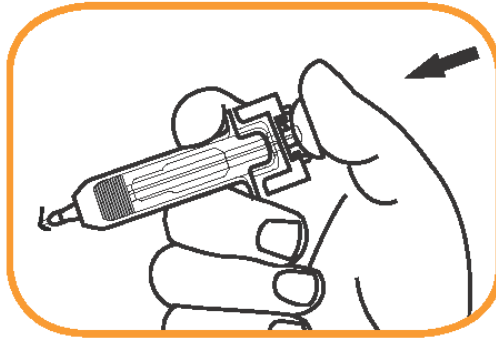
- NIE potrząsać strzykawką.
- Sprawdzić lek w trzonie strzykawki. Nie używać jeśli roztwór ma zmieniony kolor, jest mętny lub jeśli widoczne są w nim cząsteczki. Mogą być widoczne pęcherzyki powietrza. Jest to normalne. **Nie ma potrzeby usuwania pęcherzyków powietrza przed wykonaniem wstrzyknięcia.** Wstrzyknięcie podskórne roztworu zawierającego pęcherzyki powietrza jest nieszkodliwe.
- Usunąć osłonkę z igły poprzez pociągnięcie jej w linii prostej. Należy pilnować, aby nie dotknąć igły i nie dotknąć nią jakiegokolwiek powierzchni. **Podczas wyjmowania** (tak jak pokazano na rysunku 3) **NIE dotykać zacisku uruchamiającego osłonkę igły (oznaczono cyfrą 3 na rysunku 1), aby zapobiec przedwczesnemu zakryciu igły osłonką.**
- Wstrzyknięcie wykonać w ciągu 5 minut od usunięcia osłonki igły.



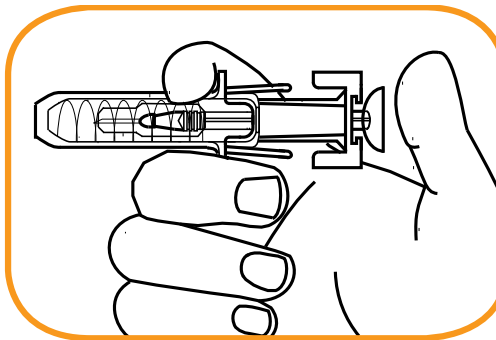
- Jedną ręką delikatnie uchwycić oczyszczoną powierzchnię skóry i mocno przytrzymać.
- Drugą ręką trzymać strzykawkę pod kątem 45 stopni do powierzchni skóry.
- Jednym szybkim, krótkim ruchem wbić całą igłę w skórę.



- Zwolnić ucisk fałdu skóry.
- Wcisnąć całkowicie głowicę tłoka strzykawki, aż **cała dawka** zostanie wstrzyknięta i głowica tłoka znajdzie się pomiędzy zaciskami uruchamiającymi osłonkę igły. Opróżnienie strzykawki może trwać do 10 sekund



- Po opróżnieniu strzykawki ostrożnie wyjąć igłę ze skóry trzymając ją pod tym samym kątem jak podczas wprowadzania.
- Zdjąć kciuk z głowicy tłoka. Pusta strzykawka i igła **automatycznie cofną się do tulei** i zostaną zablokowane w miejscu.
- Mechanizm zabezpieczający igłę nie zostanie uruchomiony dopóki cała dawka nie zostanie wstrzyknięta.



- Przez kilka sekund przy użyciu kawałka gazy uciskać miejsce wstrzyknięcia. Nie trzeć miejsca wstrzyknięcia. Jeśli konieczne, miejsce wstrzyknięcia można przykryć małym plastrem z opatrunkiem.

#### 4. Wyrzucanie elementów strzykawki

- NIE należy ponownie używać strzykawki.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym Certolizumab pegol

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Cimzia i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cimzia
3. Jak stosować lek Cimzia
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Cimzia
6. Zawartość opakowania i inne informacje

Lekarz prowadzący wyda pacjentowi Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, z którą pacjent powinien zapoznać się przed rozpoczęciem i w trakcie stosowania leku Cimzia. Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta należy przechowywać razem z ulotką.

#### 1. Co to jest lek Cimzia i w jakim celu się go stosuje

Cimzia zawiera jako substancję czynną certolizumab pegol, który jest fragmentem ludzkiego przeciwciała. Przeciwciała są białkami, które w sposób swoisty rozpoznają i wiążą się z innymi białkami. Cimzia wiąże się ze specyficznym białkiem nazywanym czynnikiem martwicy nowotworów alfa (TNF $\alpha$ ). Dzięki temu TNF $\alpha$  jest blokowany przez lek Cimzia, co powoduje zmniejszenie stanu zapalnego w reumatoidalnym zapaleniu stawów, osiowej spondyloartropatii i łuszczycowym zapaleniu stawów. Leki, które wiążą się z TNF $\alpha$ , zwane są także blokerami TNF.

Lek Cimzia jest stosowany u dorosłych w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- **reumatoidalnego zapalenia stawów**
- **osiowej spondyloartropatii** (w tym zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa),
- **łuszczycowego zapalenia stawów.**

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Lek Cimzia jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów. Jeśli pacjent ma czynne reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, w pierwszej kolejności może otrzymać inny lek, zazwyczaj metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na wcześniej zastosowane leczenie, pacjent otrzyma lek Cimzia w połączeniu z metotreksatem w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Cimzia.

Lek Cimzia może też być stosowany w połączeniu z metotreksatem w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów, w przypadkach kiedy nie stosowano wcześniej metotreksatu lub innych leków.

Lek Cimzia w połączeniu z metotreksatem jest stosowany w celu:

- zmniejszenia oznak i objawów choroby,
- spowolnienia uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę,
- poprawy sprawności fizycznej i wykonywania codziennych czynności.

### **Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa**

Lek Cimzia jest stosowany w leczeniu ciężkiego zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (czasem określanego jako osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych). Te choroby to choroby zapalne kręgosłupa. Pacjenci z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych otrzymają najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na wcześniej zastosowane leczenie, pacjenci otrzymają lek Cimzia w celu:

- zmniejszenia oznak i objawów choroby,
- poprawy sprawności fizycznej i wykonywania codziennych czynności.

### **Łuszczycowe zapalenie stawów**

Lek Cimzia stosuje się w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów. Łuszczycowe zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów, której zazwyczaj towarzyszy łuszczyca. Pacjenci z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymają najpierw inne leki, zazwyczaj metotreksat.

W razie braku zadowalającej poprawy, w odpowiedzi na wcześniej zastosowane leczenie, pacjenci otrzymają lek Cimzia w połączeniu z metotreksatem, w celu:

- zmniejszenia oznak i objawów choroby,
- poprawy sprawności fizycznej i wykonywania codziennych czynności.

Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Cimzia.

## **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cimzia**

### **Kiedy nie stosować leku Cimzia**

- Jeśli u pacjenta stwierdzono **UCZULENIE** (nadwrażliwość) na certolizumab pegol lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna **GRUŻLICA**.
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka **NIEWYDOLNOŚĆ SERCA**. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Cimzia należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Cimzia należy poinformować lekarza, jeśli którakolwiek z poniżej opisanych sytuacji dotyczy pacjenta:

#### *Reakcje alergiczne*

- W przypadku wystąpienia objawów **REAKCJI ALERGICZNYCH**, takich jak: ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka, należy przerwać stosowanie leku Cimzia i **NATYCHMIAST** skontaktować się z lekarzem. Niektóre z tych reakcji mogły wystąpić po pierwszym podaniu produktu Cimzia.

### *Zakażenia*

- W przypadku **NAWRACAJĄCYCH lub OPORTUNISTYCZNYCH ZAKAŻEŃ** lub innych stanów zwiększających ryzyko zakażeń (takich jak leczenie lekami immunosupresyjnymi, które mogą zmniejszyć odporność organizmu).
- W przypadku występowania zakażenia lub pojawienia się objawów takich jak: gorączka, rany, zmęczenie lub choroby zębów. Podczas leczenia lekiem Cimzia może łatwiej dochodzić do zakażeń, w tym również ciężkich zakażeń lub w rzadkich przypadkach zakażeń zagrażających życiu.
- U pacjentów przyjmujących lek Cimzia zgłaszano przypadki **GRUŹLICY**, lekarz przeprowadzi badania kontrolne w celu wykrycia oznak i objawów gruźlicy przed rozpoczęciem stosowania leku Cimzia. Badania te powinny obejmować szczegółowy wywiad lekarski, badanie radiologiczne klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie Ostrzegawczej dla Pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy utajonej (nieczynnej), może zachodzić konieczność zastosowania odpowiedniego leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania leku Cimzia. W wyjątkowych sytuacjach gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli zastosowano u pacjenta profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze. Bardzo ważne jest poinformowanie lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskim kontakcie z osobą chorą na gruźlicę. Jeśli podczas leczenia lekiem Cimzia pojawią się objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, utrata masy ciała, apatia, stan podgorączkowy), lub jakiegokolwiek inne zakażenie, należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego leczenie.
- Jeśli pacjent należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia **WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B (HBV)** lub w przypadku występowania utajonego lub czynnego zakażenia HBV, lek Cimzia może zwiększyć ryzyko reaktywacji zakażenia u osób, które są nosicielami wirusa. W przypadku reaktywacji zakażenia HBV należy zaprzestać stosowania leku Cimzia. Przed zastosowaniem leku Cimzia, lekarz powinien zbadać pacjenta w kierunku zakażenia wirusem HBV.

### *Niewydolność serca*

- Podczas stosowania leku Cimzia u pacjentów z łagodną **NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA** lekarz będzie starannie kontrolować czynność serca. Ważne jest, aby poinformować lekarza o ciężkich chorobach serca występujących w przeszłości lub obecnie. W przypadku pojawienia się nowych objawów niewydolności serca lub pogorszenia istniejących (np. brak tchu lub obrzęk stóp), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym leczenie, który może podjąć decyzję o odstawieniu leku Cimzia.

### *Rak*

- Rzadko, opisywano u pacjentów leczonych lekiem Cimzia lub innymi lekami blokującymi TNF przypadki występowania niektórych rodzajów **RAKA**. Osoby chorujące od dłuższego czasu na cięższe postacie reumatoidalnego zapalenia stawów mogą być narażone na większe od przeciętnego ryzyko wystąpienia chłoniaka, który jest rodzajem nowotworu układu chłonnego. W przypadku stosowania leku Cimzia ryzyko chłoniaka lub innych nowotworów może się zwiększać. Ponadto u pacjentów otrzymujących lek Cimzia obserwowano niezbyt częste przypadki raka skóry (innego niż czerniak). Należy poinformować lekarza, jeśli podczas przyjmowania leku Cimzia lub po jego zakończeniu pojawią się nowe zmiany skórne lub istniejące zmiany skórne zmienią wygląd.
- U dzieci i młodzieży otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF obserwowano występowanie nowotworów złośliwych, w tym nowotworów rzadkich, które w niektórych przypadkach miały przebieg śmiertelny (patrz „Dzieci i młodzież” poniżej).

### *Inne choroby*

- U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) lub osób nałogowo palących tytoń, podczas leczenia produktem Cimzia ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego może się zwiększyć. Pacjenci z POChP oraz pacjenci nałogowo palący powinni przedyskutować z lekarzem, czy leczenie antagonistami TNF jest dla nich właściwe.
- Jeśli u pacjenta występuje choroba układu nerwowego, taka jak stwardnienie rozsiane, lekarz zdecyduje, czy pacjent powinien otrzymywać lek Cimzia.

- U niektórych pacjentów organizm może nie wytwarzać wystarczającej liczby krwinek pomagających w zwalczaniu zakażeń i hamowaniu krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi uporczywa gorączka, tendencja do wylewów podskórnych (siniaków) lub krwawień albo znaczna bledność skóry, należy natychmiast zawiadomić lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu podawania leku Cimzia.
- Niezbyt często mogą wystąpić objawy choroby nazywanej toczeniem (na przykład uporczywa wysypka, gorączka, bóle stawów i zmęczenie). W przypadku wystąpienia tych objawów należy skontaktować się z lekarzem. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu podawania leku Cimzia.

#### *Szczepienia*

- Należy poradzić się lekarza w przypadku poddania się szczepieniu lub planowanego szczepienia. Podczas stosowania leku Cimzia pacjenci nie powinni otrzymywać niektórych szczepionek (żywych).
- Niektóre szczepienia mogą powodować zakażenia. Stosowanie leku Cimzia podczas ciąży powoduje większe ryzyko zakażeń u dziecka w okresie około 5 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki przez kobietę w ciąży. Bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza pediatrę i innych pracowników służby zdrowia o stosowaniu leku Cimzia, aby mogli oni podjąć decyzję o terminie podania szczepionki dziecku.

#### *Operacje chirurgiczne lub zabiegi stomatologiczne*

- Należy skonsultować się z lekarzem w przypadku planowanej operacji chirurgicznej lub zabiegu stomatologicznego. Pacjent powinien poinformować chirurga lub stomatologa wykonującego zabieg, że stosuje lek Cimzia i pokazać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

#### **Dzieci i młodzież**

Nie zaleca się stosowania leku Cimzia u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

#### **Inne leki i Cimzia**

**NIE** należy stosować leku Cimzia w połączeniu z następującymi lekami stosowanymi w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów:

- anakinra
- abatacept

W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Lek Cimzia można stosować w połączeniu:

- z metotreksatem,
- z kortykosteroidami, lub
- z lekami przeciwbólowymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (nazywanymi także NLPZ).

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

#### **Ciąża i karmienie piersią**

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Z uwagi na brak odpowiednich danych, nie zaleca się stosowania leku Cimzia u kobiet w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży w trakcie stosowania leku Cimzia i przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Stosowanie leku Cimzia podczas ciąży powoduje większe ryzyko zakażeń u dziecka. Bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza pediatrę i innych pracowników służby zdrowia o stosowaniu leku Cimzia, aby mogli oni podjąć decyzję o podaniu szczepionki dziecku (więcej informacji znajduje się w punkcie dotyczącym szczepień).

Nie wiadomo, czy Cimzia przenika do mleka kobiecego. Podczas stosowania leku Cimzia należy skonsultować się z lekarzem przed karmieniem piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Lek Cimzia może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Cimzia mogą wystąpić zawroty głowy (w tym wrażenie wirowania pomieszczenia, niewyraźne widzenie i uczucie zmęczenia).

### **Cimzia zawiera sodu octan i sodu chlorek**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 400 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować lek Cimzia**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W przypadku wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Reumatoidalne zapalenie stawów

**Dawka początkowa** u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 400 mg podawana w **tygodniu 0, 2 i 4**. Następnie należy stosować **dawkę podtrzymującą** 200 mg co drugi tydzień. Jeśli u pacjenta uzyska się odpowiedź na leczenie, lekarz może zalecić **alternatywną dawkę podtrzymującą** 400 mg co 4. tydzień. Podczas stosowania leku Cimzia należy kontynuować leczenie metotreksatem. Jeśli lekarz uzna, że przyjmowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Cimzia.

Osiowa spondyloartropatia

**Dawka początkowa** u dorosłych chorych na osiową spondyloartropatię wynosi 400 mg podawana w **tygodniu 0, 2 i 4**. Następnie należy stosować **dawkę podtrzymującą** 200 mg co drugi tydzień (od 6. tygodnia) lub 400 mg co 4. tydzień (od 8. tygodnia), zgodnie z instrukcją udzieloną przez lekarza.

Łuszczycowe zapalenie stawów

**Dawka początkowa** u dorosłych chorych na łuszczycowe zapalenie stawów wynosi 400 mg podawana w **tygodniu 0, 2 i 4**. Następnie należy stosować **dawkę podtrzymującą** 200 mg co drugi tydzień. Jeśli u pacjenta uzyska się odpowiedź na leczenie, lekarz może zalecić **alternatywną dawkę podtrzymującą** 400 mg co 4. tydzień. Podczas stosowania leku Cimzia kontynuuje się leczenie metotreksatem. Jeśli lekarz uzna, że przyjmowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Cimzia.

Lek Cimzia na ogół podawany jest przez lekarza specjalistę lub innego pracownika służby zdrowia. Lek Cimzia podaje się podskórnie w jednym (dawka 200 mg) lub dwóch wstrzyknięciach (dawka 400 mg). Wstrzyknięcie jest zazwyczaj wykonywane w udo lub brzuch.

### **Instrukcje dotyczące przygotowania i wykonywania wstrzyknięcia leku Cimzia**

Po odpowiednim przeszkoleniu lekarz może pozwolić pacjentowi na samodzielne wykonywanie wstrzyknięć. Należy przeczytać instrukcje dotyczące sposobu wykonywania wstrzyknięć leku Cimzia zamieszczone na końcu ulotki.

Jeśli lekarz prowadzący pozwolił na samodzielne wykonywanie wstrzyknięć, pacjent powinien udać się na wizytę kontrolną przed zastosowaniem 7. dawki w celu ustalenia, czy lek Cimzia jest skuteczny u pacjenta lub czy należy rozważyć inne leczenie.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Cimzia**

Jeśli lekarz prowadzący pozwolił na samodzielne wykonywanie wstrzyknięć i pacjent nieumyślnie wstrzyknął lek częściej niż zalecił lekarz, należy poinformować o tym lekarza. Zawsze należy zabrać ze sobą Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta i opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest puste.

### **Pominięcie zastosowania leku Cimzia**

Jeśli lekarz prowadzący pozwolił na samodzielne wykonywanie wstrzyknięć i pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć lek gdy tylko sobie o tym przypomni. Następne dawki należy wstrzykiwać zgodnie z początkowo ustalonym schematem dawkowania.

### **Przerwanie stosowania leku Cimzia**

Nie należy przerywać stosowania leku Cimzia bez wcześniejszego uzgodnienia z lekarzem. W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów, należy **NATYCHMIAST** powiadomić lekarza:

- znacznie nasilona wysypka, pokrzywka lub inne oznaki reakcji alergicznej
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp (obrzęk naczynioruchowy)
- trudności w oddychaniu lub polykaniu (przyczyny tych objawów mogą być różnorodne)
- brak tchu podczas wysiłku lub w pozycji leżącej, bądź obrzęk stóp (niewydolność serca)
- objawy świadczące o zaburzeniach krwi, takie jak: uporczywa gorączka, wylewy podskórne, krwawienia, bledność skóry (niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby białych krwinek)

W przypadku zaobserwowania któregokolwiek z poniższych objawów, należy **JAK NAJSZYBCIEJ** powiadomić lekarza:

- objawy zakażenia, takie jak: gorączka, złe samopoczucie, rany, choroby zębów, pieczenie podczas oddawania moczu
- uczucie osłabienia lub zmęczenia
- kaszel
- mrowienie
- drętwienie
- podwójne widzenie
- osłabienie siły mięśni w rękach i nogach
- guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania leku Cimzia:

### **Częste działania niepożądane (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):**

- zakażenia bakteryjne o dowolnej lokalizacji (nagromadzenie ropy)
- zakażenia wirusowe (w tym opryszczka, półpasiec i grypa)
- gorączka
- podwyższone ciśnienie tętnicze krwi
- wysypka lub swędzenie
- bóle głowy (w tym migrena)
- zaburzenia czucia, takie jak: drętwienie, mrowienie, uczucie pieczenia
- uczucie osłabienia i złe samopoczucie ogólne
- ból

- zaburzenia krwi
- zaburzenia wątroby
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia
- nudności

**Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):**

- uczulenia, w tym alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i alergiczne reakcje na lek (w tym wstrząs anafilaktyczny)
- przeciwciała skierowane przeciwko tkankom własnego organizmu
- nowotwory krwi i układu chłonnego takie jak białaczka i chłoniak
- nowotwory narządów mięsnych (w tym piersi, płuc, jajnika)
- nowotwory skóry, przedrakowe zmiany skórne
- guzy łagodne (niezłośliwe) i torbiele (w tym również skóry)
- zaburzenia serca, w tym osłabienie mięśnia sercowego, niewydolność serca, zawał serca, uczucie dyskomfortu lub ucisku na klatkę piersiową, nieprawidłowy rytm serca, w tym nieregularne uderzenia serca
- obrzęki (twarzy lub nóg)
- objawy toczenia (choroba immunologiczna/tkanki łącznej) (ból stawów, wysypki skórne, nadwrażliwość na światło i gorączka)
- zapalenie naczyń
- posocznica (poważne zakażenie, które może prowadzić do niewydolności narządowej, wstrząsu lub zgonu)
- gruźlica
- zakażenia grzybicze (występują w przypadku osłabienia zdolności organizmu do zwalczania zakażeń)
- schorzenia i stany zapalne układu oddechowego (w tym astma, brak tchu, kaszel, niedrożność zatok, zapalenie opłucnej lub trudności w oddychaniu)
- zaburzenia żołądkowe, w tym nagromadzenie płynu w jamie brzusznej, owrzodzenia (w tym owrzodzenia jamy ustnej), perforacja, rozdęcie, zapalenie, zgaga, rozstrój, suchość w ustach
- zaburzenia dróg żółciowych
- zaburzenia mięśni, w tym zwiększona aktywność enzymów pochodzenia mięśniowego
- zmiany stężenia różnych soli we krwi
- zmiany stężenia cholesterolu lub tłuszczów we krwi
- skrzepy krwi w żyłach lub w płucach
- krwawienie lub wylewy podskórne (siniaki)
- zmiana liczby krwinek, w tym zmniejszona liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość), zmniejszona lub zwiększona liczba płytek krwi
- powiększone węzły chłonne
- objawy grypopodobne, dreszcze, zmiana odczuwania temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca
- lęk i zaburzenia nastroju, takie jak depresja, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała
- dzwonienie w uszach
- zawroty głowy (uczucie wirowania)
- uczucie omdlewania, włącznie z utratą przytomności
- zaburzenia dotyczące nerwów kończyn, w tym objawy drętwienia, mrowienia, pieczenia, zawroty głowy, drżenie mięśni

- zaburzenia skóry, takie jak: wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy, stany zapalne skóry (takie jak egzema), zaburzenia gruczołów potowych, owrzodzenia, nadwrażliwość na światło, trądzik, wypadanie włosów, przebarwienia skóry, rozdzielanie paznokci, suchość skóry i uszkodzenia skóry
- upośledzenie procesów gojenia
- zaburzenia nerek i dróg moczowych, w tym upośledzenie wydolności nerek, obecność krwi w moczu oraz zaburzenia w oddawaniu moczu
- zaburzenia cyklu miesięczkowego (okresu), w tym brak krwawienia bądź krwawienie obfite lub nieregularne
- zaburzenia piersi
- zapalenie gałki ocznej i powieki, zaburzenia widzenia, zaburzenia łzawienia
- zwiększenie niektórych parametrów krwi (zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi)
- wydłużony czas krzepnięcia w testach laboratoryjnych

**Rzadkie działania niepożądane (mogą występować u nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów):**

- nowotwory żołądka i jelit, czerniak
- stany zapalne płuc (śródmięszkowe zapalenie płuc, zapalenie płuc)
- udar, zatory naczyń krwionośnych (stwardnienie tętnic), nieprawidłowości naczyń krwionośnych, słabe krążenie krwi, które powoduje drętwienie i błądność palców rąk i nóg (zespół Raynaud'a), przebarwienie skóry w postaci fioletowawych marmurkowatych plam, małe żyły blisko powierzchni skóry mogą stać się widoczne
- zapalenie osierdzia
- zaburzenia rytmu serca
- powiększona śledziona
- zwiększenie liczby czerwonych krwinek
- nieprawidłowa morfologia krwinek białych
- tworzenie się kamieni w pęcherzyku żółciowym
- zaburzenia nerek (w tym zapalenie nerek)
- zaburzenia immunologiczne, takie jak sarkoidoza (wysypka, bóle stawów, gorączka), choroba posurowicza, zapalenie tkanki tłuszczowej, obrzęk naczynioruchowy (obrzęk warg, twarzy, gardła)
- zaburzenia tarczycy (powiększenie tarczycy, zmęczenie, utrata masy ciała)
- zwiększenie stężenia żelaza
- zwiększenie stężenia kwasu moczowego
- próba samobójcza, osłabienie sprawności intelektualnej, majaczenie
- zapalenie nerwu słuchowego, wzrokowego lub twarzowego, zaburzenia koordynacji lub równowagi
- zwiększenie motoryki żołądka i jelit
- przetoka (połączenie jednego narządu z innym)(o różnej lokalizacji)
- zaburzenia jamy ustnej, w tym ból podczas połykania
- złuszczenie skóry, tworzenie się pęcherzy, zaburzenia struktury włosów
- zaburzenia seksualne
- drgawki



**Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):**

- stwardnienie rozsiane\*
- zespół Guillain-Barré\*
- rak z komórek Merkela (rodzaj raka skóry)\*

\* Zdarzenia te są powiązane z tą grupą leków, ale częstość zachorowań u osób stosujących produkt Cimzia nie jest znana.

**Inne działania niepożądane**

Podczas stosowania leku Cimzia w innych chorobach następujące działania niepożądane występowały niezbyt często:

- zwężenie odcinka przewodu pokarmowego
- niedrożność przewodu pokarmowego
- pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego
- poronienie samoistne
- azoospermia (brak wytwarzania nasienia)

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**5. Jak przechowywać lek Cimzia**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i wstrzykiwaczu półautomatycznym po skrócie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Wstrzykiwacz półautomatyczny należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym (pudełku) w celu ochrony przed światłem.

Nie należy stosować leku, jeżeli roztwór ma zmieniony kolor, jest mętny lub widać w nim cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

**6. Zawartość opakowania i inne informacje****Co zawiera lek Cimzia**

- Substancją czynną leku jest certolizumab pegol. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml.
- Pozostałe składniki to: sodu octan, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań (patrz „Cimzia zawiera sodu octan i sodu chlorek” w punkcie 2).

### **Jak wygląda lek Cimzia i co zawiera opakowanie**

Cimzia to roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w gotowym do użycia wstrzykiwaczu półautomatycznym (AutoClicks).

Roztwór jest klarowny do opalizującego, bezbarwny do żółtego.

Jedno opakowanie leku Cimzia zawiera:

- dwa wstrzykiwacze półautomatyczne AutoClicks z roztworem, oraz
- dwa gaziki nasączone alkoholem (w celu oczyszczenia wybranych miejsc wstrzyknięcia).

Dostępne są opakowania zawierające 2 wstrzykiwacze półautomatyczne i 2 gaziki nasączone alkoholem, opakowanie zbiorcze zawierające 6 wstrzykiwaczy półautomatycznych (3 opakowania po 2 wstrzykiwacze) i 6 gazików nasączonych alkoholem (3 opakowania po 2 gaziki) oraz opakowanie zbiorcze zawierające 10 wstrzykiwaczy półautomatycznych (5 opakowań po 2 wstrzykiwacze) i 10 gazików nasączonych alkoholem (5 opakowań po 2 gaziki).

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma S.A./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 9 2514 4221

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**  
UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**  
UCB Pharma S.A.  
Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**  
UCB Pharma S.A.  
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**  
Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**  
UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**  
Vistor hf.  
Tel: + 354 535 7000

**Italia**  
UCB Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 / 02 300 791

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

**Latvija**  
UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221

**Österreich**  
UCB Pharma GmbH  
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

**Polska**  
UCB Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 696 99 20

**Portugal**  
UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda  
Tel: + 351 / 21 302 5300

**România**  
UCB Pharma Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 300 29 04

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

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

**Suomi/Finland**  
UCB Pharma Oy Finland  
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

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

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}**

### **Inne źródła informacji**

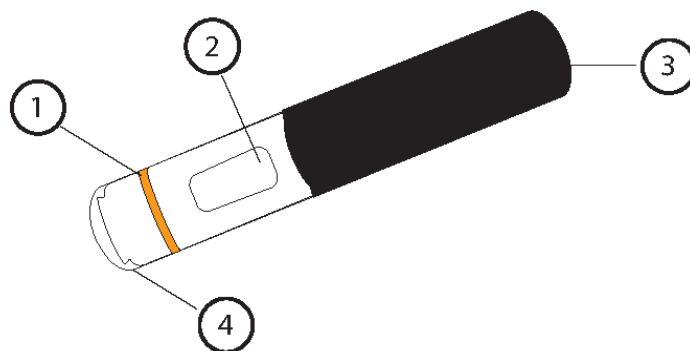
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

---

## **INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWANIA I PODANIA LEKU CIMZIA WE WSTRZYKIWACZU PÓŁAUTOMATYCZNYM**

Po odpowiednim przeszkoleniu wstrzyknięcie może wykonywać sam pacjent lub inna osoba, na przykład członek rodziny lub znajomy. Poniższe instrukcje wyjaśniają, jak należy stosować wstrzykiwacz półautomatyczny (AutoClicks) w celu podania leku Cimzia. Należy uważnie przeczytać instrukcje i zastosować je krok po kroku. Lekarz prowadzący lub inny pracownik służby zdrowia nauczy pacjenta, jak samodzielnie wykonać wstrzyknięcie. Pacjent nie powinien podejmować prób wykonania wstrzyknięcia, dopóki nie zrozumie, jak je przygotować i wykonać.

Poniziej przedstawiony jest rysunek wstrzykiwacza półautomatycznego AutoClicks.



1: Pomarańczowa opaska

2: Okienko

3: Czarna rączka

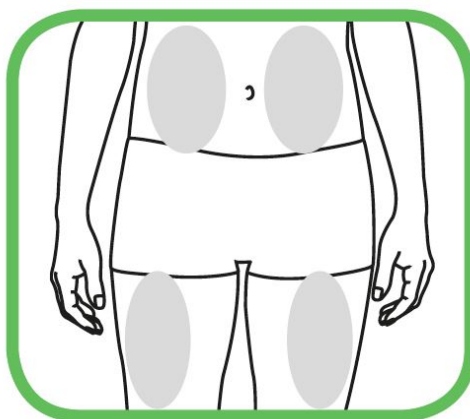
4: Przezroczysta osłonka

### 1. Czynności wstępne

- Umyć dokładnie ręce.
- Wyjąć opakowanie leku Cimzia z lodówki.
- Wyjąć następujące przedmioty z pudełka i ułożyć na czystej, płaskiej powierzchni:
  - jeden wstrzykiwacz półautomatyczny AutoClicks
  - jeden gazik nasączony alkoholem
- Sprawdzić termin ważności umieszczony na wstrzykiwaczu półautomatycznym i pudełku. Nie stosować leku Cimzia po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu i wstrzykiwaczu po skrócie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Odczekać do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej. Trwa to 30-45 minut. Nie należy próbować ogrzewać wstrzykiwacza półautomatycznego. W celu zmniejszenia dyskomfortu podczas wstrzyknięcia, lek Cimzia powinien być podawany kiedy roztwór osiągnie temperaturę pokojową.
- Nie usuwać osłonki dopóki nie jest się gotowym do wykonania wstrzyknięcia.

### 2. Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia

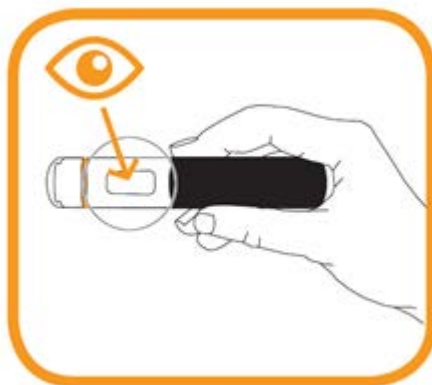
- Wybrać miejsce na udzie lub brzuchu.



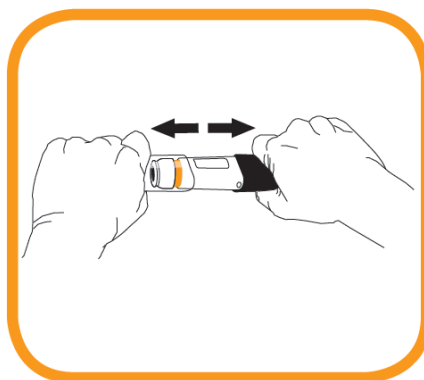
- Za każdym razem należy wykonywać wstrzyknięcie w innym miejscu niż poprzednio.
  - Nie wykonywać wstrzyknięcia w miejscu, gdzie skóra jest zaczerwieniona, zasiniona lub twarda.
  - Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia kolistym ruchem od środka na zewnątrz, używając załączonego gazika nasączonego alkoholem.
  - Nie dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.

### 3. Wykonywanie wstrzyknięcia

- Wstrzykiwacz półautomatyczny AutoClicks został skonstruowany aby działać precyzyjnie i bezpiecznie. Jednak, jeżeli którykolwiek z poniższych etapów się nie uda i(lub) pacjent nie jest pewny procesu wstrzyknięcia, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.
- NIE potrząsać wstrzykiwaczem półautomatycznym.
- Sprawdzić lek w okienku. Nie używać jeśli roztwór ma zmieniony kolor, jest mętny lub jeśli widoczne są w nim cząsteczki. Mogą być widoczne pęcherzyki powietrza. Jest to normalne. **Nie ma potrzeby usuwania pęcherzyków powietrza przed wykonaniem wstrzyknięcia.** Wstrzyknięcie podskórne roztworu zawierającego pęcherzyki powietrza jest nieszkodliwe.



- Przytrzymać wstrzykiwacz półautomatyczny jedną ręką, obejmując czarną rączkę.
- Uchwycić przezroczystą osłonkę i zdjąć ją.



- Wykonać wstrzyknięcie w ciągu 5 minut od zdjęcia osłonki. **Nie nakładać osłonki ponownie.**
- Końcówka igły, chociaż nadal niewidoczna jest już odsłonięta. Nie należy próbować dotknąć igły ponieważ może to uruchomić wstrzykiwacz półautomatyczny.
- Przytrzymać wstrzykiwacz półautomatyczny prosto, pod kątem 90 stopni do powierzchni skóry, która została wcześniej oczyszczona (w „miejscu podania wstrzyknięcia”).



- Mocno przycisnąć wstrzykiwacz półautomatyczny do skóry. Wstrzyknięcie rozpocznie się w momencie kiedy słychać będzie pierwsze kliknięcie, a pomarańczowa opaska na dole wstrzykiwacza przestanie być widoczna.



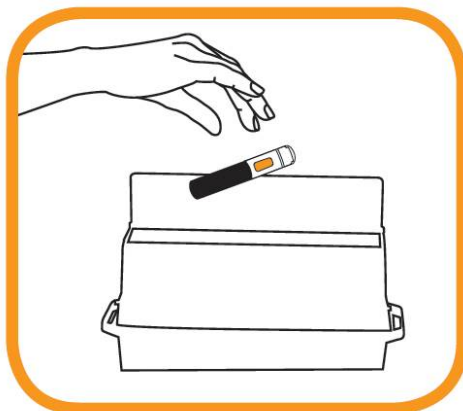
- Utrzymać wstrzykiwacz półautomatyczny przyciśnięty do skóry do momentu kiedy będzie słychać kolejne kliknięcie, a w okienku pojawi się kolor pomarańczowy. Może to trwać do 15 sekund. W tym momencie wstrzyknięcie zostanie zakończone. Kiedy okienko zmieni kolor na pomarańczowy i pacjent usłyszy kliknięcie będzie to oznaczało, że wstrzyknięcie zostało zakończone. Jeśli pacjent nie jest pewny procesu wstrzyknięcia należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Nie należy powtarzać wstrzyknięcia bez kontaktu z lekarzem lub farmaceutą.



- Igła automatycznie schowa się do pustego wstrzykiwacza półautomatycznego. Nie należy próbować dotknąć igły.
- Zużyty wstrzykiwacz półautomatyczny należy ostrożnie odsunąć (w pozycji pionowej) od skóry.
- Przez kilka sekund, przy użyciu kawałka gazy uciskać miejsce wstrzyknięcia. Nie trzeć miejsca wstrzyknięcia. Jeśli konieczne, miejsce wstrzyknięcia można przykryć małym plastrem z opatrunkiem.

#### 4. Wyrzucanie elementów wstrzykiwacza

- NIE należy ponownie używać wstrzykiwacza półautomatycznego. Nie ma potrzeby nakładać osłonki.
- Po wykonaniu wstrzyknięcia należy natychmiast wyrzucić zużyty wstrzykiwacz półautomatyczny do specjalnego pojemnika na odpady zgodnie ze wskazówkami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.



- Pojemnik na odpady należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.