ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań

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 (TNFα), 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 w ampułkostrzykawce.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Cimzia w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia 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 metotreksat, jest niewystarczająca.

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Pacjenci powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

Dawkowanie
Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi 400 mg (2 wstrzyknięcia po 200 mg na dobę) przyjmowane w tygodniu 0, 2 i 4. Następnie stosuje się dawkę podtrzymującą 200 mg co 2 tygodnie. W trakcie leczenia produktem Cimzia, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu.

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 co 2 tygodnie, zgodnie z zaleconym przez lekarza schematem dawkowania.

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.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 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, 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.

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 produktu Cimzia 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 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 gruźlicą 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 jakiekolwiek podejrzenie występowania gruźlicy utajonej, niezależnie od wykonanych szczepień BCG, przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia należy rozważyć przeprowadzenie biologicznych badań przesiewowych w kierunku gruźlicy.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłoszenia się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych (np. uporczywego kaszlu, wyniszczenia/utraty 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 produkt Cimzia. 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.

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 ≤ 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.

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, bladość). 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
W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia rzadko opisywano ciężkie reakcje nadwrażliwości. 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
Brak danych dotyczących odpowiedzi na szczepienie lub przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia. Podczas leczenia produktem Cimzia nie należy stosować szczepionek żywych lub atenuowanych.

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 produktu Cimzia 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 ≥ 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 osób 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 produktu Cimzia 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 TNFα 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 TNFα, podawanie produktu Cimzia w czasie ciąży może zaburzać prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Dlatego nie należy podawać produktu Cimzia kobietom w ciąży.

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). Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Cimzia może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania 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

Zastosowanie produktu Cimzia badano u 2 367 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez 57 miesięcy. Dane w tabeli 1 pochodzą przede wszystkim z kluczowych kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1 774 otrzymujących produkt Cimzia i 647 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 5% w przypadku pacjentów leczonych produktem Cimzia i 2,5% w przypadku pacjentów otrzymujących placebo.

Najczęściej występujące działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów odnotowano w obrębie zakażeń i zarażeń pasożytniczych (15,5% pacjentów otrzymujących produkt Cimzia i 7,6% pacjentów otrzymujących placebo) oraz w obrębie zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (10,0% pacjentów otrzymujących produkt Cimzia i 9,7% pacjentów otrzymujących placebo).

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 (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem opryszczki, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)
	Niezbyt często	posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny), gruźlica, 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 miąższowych, 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
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-Barré*
Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia), zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia,
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	zawroty głowy pochodzenia obwodowego
	Rzadko	szum w uszach
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 Raynauda, 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	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 łuszczyca 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	złuszczanie 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
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, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca
	Rzadko	przetoki (dowolne miejsce)
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 przypadki zachorowania osób stosujących produkt Cimzia nie są znane.

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 azoospermię.

Zakażenia
W badaniach klinicznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów, z grupą kontrolną placebo, częstość występowania nowych przypadków zakażeń wynosiła 0,91 pacjentolat u wszystkich osób leczonych produktem Cimzia w porównaniu z 0,72 pacjentolat w grupie otrzymującej placebo. Zakażenia te obejmowały głównie zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusem opryszczki, zakażenia dróg moczowych i zakażenia dolnych dróg oddechowych (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 (0,06 pacjentolat dla wszystkich dawek) w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo (0,02 pacjentolat). Do wspomnianych ciężkich zakażeń należały: gruźlica oraz 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 2 367 pacjentów, co odpowiadało 4 136 pacjentolat, zaobserwowano (z wyjątkiem raków skóry nie będących czerniakiem) 30 nowotworów złośliwych, w tym 3 przypadki chłoniaka. W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów, przypadki chłoniaka występowały z częstością 0,07 na 100 pacjentolat, a czerniaka złośliwego z częstością 0,02 na 100 pacjentolat (patrz punkt 4.4).

Autoimmunizacja
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 badaniach otwartych będących przedłużeniem poprzednich badań z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przypadki zespołu toczniopodobnego 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 6,4% pacjentów stosujących produkt Cimzia wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia (rumień, swędzenie, krwiak, ból, obrzęk lub wylew podskórny) w porównaniu z 6,5% pacjentów otrzymujących placebo. U 1,5% pacjentów stosujących produkt Cimzia obserwowano ból w miejscu wstrzyknięcia, żaden z tych przypadków nie spowodował wycofania z badania.

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: inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNFα), kod ATC: L04AB05

Mechanizm działania
Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNFα i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNFα jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNFα (IC90 = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNFα w teście cytotoksyczności wobec komórek włókniakomięsaka mysiego linii L929 *in vitro*), ale nie neutralizuje limfotoksyny α (TNFβ).

Wykazano, że Cimzia neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNFα w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNFα i IL1β 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 neutrofili.

Skuteczność kliniczna
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 ≥18 lat z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, rozpoznanym w oparciu o kryterium *American College of Rheumatology* (ACR). U każdego z pacjentów ≥ 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.

Tabela 2. Opis badań klinicznych

Numer badania	Liczba pacjentów	Schemat dawkowania	Cele badania
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: ACR20 w 24 tygodniu i zmiana mTTS 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: ACR20 w 24 tygodniu.

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

Odpowiedź według kryteriów ACR
Wyniki badań klinicznych RA-I i RA-II przedstawiono w tabeli 3. W obu badaniach klinicznych, w porównaniu z grupą otrzymująca 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

	Badanie RA-I leczenie skojarzone z metotreksatem (24 i 52 tygodnie)		**Badanie RA-II leczenie skojarzone z metotreksatem (24 tygodnie)**	
Odpowiedź	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
ACR 20 24 tydzień 52 tydzień	 14% 13%	 59%** 53%**	 9% nie dotyczy	 57%** nie dotyczy
ACR 50 24 tydzień 52 tydzień	 8% 8%	 37%** 38%**	 3% nie dotyczy	 33%** nie dotyczy
ACR 70 24 tydzień 52 tydzień	 3% 4%	 21%** 21%**	 1% nie dotyczy	 16%* nie dotyczy
Znacząca odpowiedź kliniczna[a]	1%	13%**		

Cimzia w porównaniu z placebo: * p≤0,01, **p<0,001

[a.] 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).

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 4). 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 4. 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**
mTSS Tydzień 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Ocena nadżerek Tydzień 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
JSN 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.

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. 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.

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 ocenianą za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 (ang. *Short Form 36 Physical and Mental Component Summaries*) w punktacji we wszystkich obszarach oceny. 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.

Immunogenność
W badaniach klinicznych III fazy z grupą kontrolną placebo, całkowity odsetek pacjentów, u których występowały przeciwciała przeciwko produktowi Cimzia (wykrywane co najmniej jednokrotnie) wynosił 7,7%. U około jednej trzeciej pacjentów z dodatnimi wynikami badań wykrywających przeciwciała (2,6% całkowitej populacji) 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

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.

Dane te pokazują 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 wydalanie
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.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 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 µg/ml (95% CI: 10-23 µg/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 TNFα gryzoni (cTN3 PF) i trwałym zahamowaniu TNFα. 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. W chwili obecnej nie wiadomo, czy dane te można odnieść do produktu Cimzia u ludzi.

W badaniach przedklinicznych nie wykazano działania mutagennego ani klastogennego. Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego produktu Cimzia.

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 (2ºC – 8ºC).
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 bromobutylowej) zawierająca 200 mg certolizumabu pegol.
Żaden ze składników strzykawki nie zawiera lateksu.
Wielkość opakowań: 2 ampułkostrzykawki i 2 gaziki nasączone alkoholem, oraz opakowanie zbiorcze zawierające 6 ampułkostrzykawek (3 opakowania po 2 ampułkostrzykawki) i 6 gazików nasączonych alkoholem (3 opakowania po 2 gaziki).
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do użytku jednorazowego.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.
Pełna instrukcja dotycząca przygotowania i podania leku Cimzia w ampułkostrzykawce znajduje się w ulotce dla pacjenta.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruksela
Belgia

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

EU/1/09/544/001-002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 października 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

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

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ I WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ I WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austria

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA NAŁOŻONE NA PODMIOT ODPOWIEDZIALNY**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że przed wprowadzenia produktu do lecznictwa 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 następujące kluczowe elementy:

- Ryzyko ciężkich zakażeń, w tym bakteryjnych zakażeń oportunistycznych, zakażeń wirusowych i grzybiczych u pacjentów stosujących produkt Cimzia,
- Konieczność wykonania u pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia, odpowiednich badań przesiewowych w celu wykrycia zarówno czynnego, jak i utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy,
- Przeciwwskazanie produktu Cimzia u pacjentów z ciężką lub umiarkowaną niewydolnością serca (klasa III/IV według NYHA) i zwiększenie przez produkt Cimzia ryzyka zastoinowej niewydolności serca,
- Ryzyko wystąpienia ostrych reakcji związanych z wstrzyknięciem i opóźnionych układowych reakcji nadwrażliwości, potrzeba poinstruowania pacjenta na temat sposobu podania i wykwalifikowanego personelu medycznego na temat zgłaszania błędów w podaniu,
- Rola i zastosowanie Karty Ostrzegawczej dla Pacjenta.

- **INNE WARUNKI**

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych
Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w wersja 1.0 z dnia 28 lutego 2010 przedstawionej w Module 1.8.1

wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

Plan Zarządzania Ryzykiem
Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia działań i dodatkowych czynności związanych z monitorowaniem wymienionych w Planie Zarządzania Ryzykiem, zgodnie z wersją 3.0 (z dnia 15 maja 2009 roku) Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP) przedstawionym w Module 1.8.2. wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego oraz jakimikolwiek późniejszymi uaktualnieniami RMP zatwierdzonymi przez CHMP.

Zgodnie z Wytycznymi CHMP dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem produktów leczniczych do stosowania u ludzi, zaktualizowany RMP powinien być zgłaszany w tym samym czasie co kolejny Okresowy Raport o Bezpieczeństwie (PSUR).

Dodatkowo, zaktualizowany RMP powinien być zgłaszany

- Gdy uzyskano nową informację, która może mieć wpływ na aktualne Specyfikacje Bezpieczeństwa, Plan Monitorowania Bezpieczeństwa Farmakoterapii lub czynności mające na celu zmniejszenie ryzyka
- W ciągu 60 dni od osiągnięcia ważnych etapów (dotyczących bezpieczeństwa stosowania lub zmniejszenia ryzyka)
- Na żądanie Europejskiej Agencji Leków

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań
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
- 2 jednorazowe ampułkostrzykawki zawierające 1 ml roztworu do wstrzykiwań
- 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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.
Ampułkostrzykawki 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 SA
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

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Cimzia 200 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zbiorcze zawierające 6 (3 opakowania zawierające 2 ampułkostrzykawki i 2 gaziki nasączone alkoholem) – z „blue box”

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań
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
- Opakowanie zbiorcze: 6 ampułkostrzykawek (3 opakowania po 2 ampułkostrzykawki) i 6 gazików nasączonych alkoholem (3 opakowania po 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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.
Ampułkostrzykawki 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 SA
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

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Cimzia 200 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH

Opakowanie pośrednie wewnątrz opakowania zbiorczego (dla 2 ampułkostrzykawek i 2 gazików nasączonych alkoholem) – bez „blue box”

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań
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
- 2 ampułkostrzykawki i 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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.
Ampułkostrzykawki 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 SA
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

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Cimzia 200 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Strzykawka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań
Certolizumab pegol
Podanie podskórne

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 DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań
Certolizumab pegol

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

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. 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 (TNFα). Dzięki temu TNFα jest blokowany przez lek Cimzia, co powoduje zmniejszenie stanu zapalnego w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Leki, które wiążą się z TNFα, zwane są także blokerami TNF.

Lek Cimzia jest stosowany u dorosłych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, u których zastosowanie innych leków nie opanowało objawów. Lek Cimzia zazwyczaj stosuje się w połączeniu z innym lekiem o nazwie metotreksat. 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 leku Cimzia.
- Jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna **GRUŹLICA.**
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka **NIEWYDOLNOŚĆ SERCA**. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Cimzia
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.

Zakażenia

- W przypadku **NAWRACAJĄCYCH 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**, w związku z tym przed rozpoczęciem stosowania leku Cimzia lekarz przeprowadzi badania kontrolne w celu wykrycia oznak i objawów gruźlicy. 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. 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 jakiekolwiek 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 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.
- U dzieci i młodzieży otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF obserwowano występowanie nowotworów złośliwych, w tym nowotworów rzadkich, które w niektórych przypadkach miały przebieg śmierlelny (patrz „Dzieci” poniżej).

Inne choroby
- 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 bladość skóry, należy natychmiast zawiadomić lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu podawania leku Cimzia.
- Niezbyt często mogą wystąpić objawy choroby nazywanej toczniem (na przykład uporczywa wysypka, gorączka, bole 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).

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

Stosowanie leku Cimzia z innymi lekami
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 poinformować lekarza o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią
Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Z uwagi na brak odpowiednich danych, leku Cimzia **NIE** należy stosować 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.

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).

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Cimzia
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

Lek Cimzia należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się lekarzem lub farmaceutą.

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 **zaczynając od 6. tygodnia** od rozpoczęcia leczenia. 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.

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 co 2 tygodnie, 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 lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Cimzia 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, bladość 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:

Działania niepożądane mogą występować z określoną częstością, którą opisano następująco:

- Bardzo często: występują u co najmniej 1 na 10 pacjentów.
- Często: występują u co najmniej 1 na 100 pacjentów ale rzadziej niż u 10 na 100 pacjentów.
- Niezbyt często: występują u co najmniej 1 na 1 000 pacjentów ale rzadziej niż u 10 na 1 000 pacjentów.
- Rzadko: występują u co najmniej 1 na 10 000 ale rzadziej niż u 10 na 10 000 pacjentów.
- Bardzo rzadko: występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów.
- Częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Częste działania niepożądane:

- 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

Niezbyt częste działania niepożądane:

- uczulenia, w tym alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i alergiczne reakcje na leki (w tym wstrząs anafilaktyczny)
- nowotwory krwi i układu chłonnego takie jak białaczka i chłoniak
- nowotwory narządów miąższowych (w tym piersi, płuc, jajnika)
- nowotwory skóry, zmiany przedrakowe
- 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 tocznia (choroba immunologiczna/tkanki łącznej) (bóle 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, 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 miesiączkowego (okresu), w tym brak krwawienia bądź krwawienie obfite lub nieregularne
- zaburzenia piersi
- zapalenie gałki ocznej i powieki, zaburzenia widzenia, zaburzenia łzawienia
- świąd
- wydłużony czas krzepnięcia w testach laboratoryjnych

Rzadkie działania niepożądane

- nowotwory żołądka i jelit, czerniak
- zapalenie płuc

- udar, zatory naczyń krwionośnych, nieprawidłowości naczyń krwionośnych, słabe krążenie krwi, które powoduje drętwienie i bladość palców rąk i nóg (zespół Raynaud'a), przebarwienie skóry w postaci fioletowawych marmurkowatych plam, małe żyły blisko powierzchni skóry mogą stać się widoczne
- powiększona śledziona
- tworzenie się kamieni w pęcherzyku żółciowym
- 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)
- zmiany stężenia kwasu moczowego (zwiększenie)
- próba samobójcza, osłabienie sprawności intelektualnej, majaczenie
- zapalenie nerwu słuchowego, wzrokowego lub twarzowego, zaburzenia koordynacji lub równowagi
- dzwonienie w uszach
- zwiększenie motoryki żołądka i jelit
- przetoka (połączenie jednego narządu z innym)(o różnej lokalizacji)
- zaburzenia jamy ustnej, w tym ból podczas połykania
- złuszczanie skóry, tworzenie się pęcherzy, zaburzenia struktury włosów
- zaburzenia seksualne
- drgawki

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).

Podczas stosowania innych antagonistów TNF w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów występowały przypadki stwardnienia rozsianego lub zespołu Guillain-Barré. Ryzyko wystąpienia stwardnienia rozsianego lub zespołu Guillain-Barré w przypadku stosowania leku Cimzia nie jest znane.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK Cimzia

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Cimzia po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i strzykawce po skrócie „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2ºC – 8ºC).
Nie zamrażać.
Ampułkostrzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym (pudełku) w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Cimzia
- Substancją czynną leku jest certolizumab pegol. Każda ampułkostrzykawka zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml.
- Inne składniki leku to: sodu octan, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Cimzia i co zawiera opakowanie
Jedno opakowanie leku Cimzia zawiera:
- dwie ampułkostrzykawki z roztworem, oraz
- dwa gaziki nasączone alkoholem (w celu oczyszczenia wybranych miejsc wstrzyknięcia).

Żaden ze składników strzykawki nie zawiera lateksu.
Dostępne są opakowania zawierające 2 strzykawki i 2 gaziki nasączone alkoholem, oraz opakowanie zbiorcze zawierające 6 strzykawek (3 opakowania po 2 strzykawki) i 6 gazików nasączonych alkoholem (3 opakowania po 2 gaziki nasączone alkoholem).
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca
UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruksela
Belgia

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

België/Belgique/Belgien UCB Pharma SA/NV Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00	**Luxembourg/Luxemburg** UCB Pharma SA/NV Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
България Ю СИ БИ България ЕООД Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49	**Magyarország** UCB Magyarország Kft. Tel.: + 36-(1) 391 0060
Česká republika UCB s.r.o. Tel: + 420 221 773 411	**Malta** Pharmasud Ltd. Tel: + 356 / 21 37 64 36
Danmark UCB Nordic A/S Tlf: + 45 / 32 46 24 00	**Nederland** UCB Pharma B.V. Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40
Deutschland UCB Pharma GmbH Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848	**Norge** UCB Nordic A/S Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Eesti UCB Pharma Oy Finland Tel: + 358 10 234 6800	**Österreich** UCB Pharma GmbH Tel: + 43 (1) 291 80 00
Ελλάδα UCB A.E. Τηλ: + 30 / 2109974000	**Polska** UCB Pharma Sp. z o.o. Tel.: + 48 22 696 99 20
España UCB Pharma S.A. Tel: + 34 / 91 570 34 44	**Portugal** UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda. Tel: + 351 / 21 302 5300
France UCB Pharma S.A. Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35	**România** UCB Pharma Romania S.R.L. Tel: + 40 21 300 29 04
Ireland UCB (Pharma) Ireland Ltd. Tel: + 353 / (0)1-46 37 395	**Slovenija** Medis, d.o.o. Tel: + 386 1 589 69 00
Ísland Vistor hf. Tel: + 354 535 7000	**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	**Suomi/Finland** UCB Pharma Oy Finland Puh/Tel: + 358 10 234 6800
Κύπρος Lifepharma (Z.A.M.) Ltd Τηλ: + 357 22 34 74 40	**Sverige** UCB Nordic A/S Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00
Latvija UCB Pharma Oy Finland Tel: + 358 10 234 6800	**United Kingdom** UCB Pharma Ltd. Tel : + 44 / (0)1753 534 655
Lietuva UCB Pharma Oy Finland Tel: + 358 10 234 6800	

Data zatwierdzenia ulotki {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna 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.

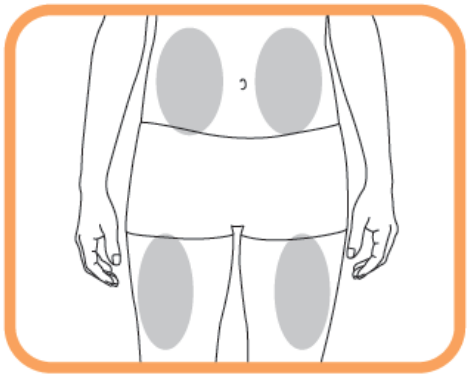
Roztworu nie należy mieszać z innymi lekami w jednej strzykawce.

1. Czynności wstępne

- Umyć dokładnie ręce.
- Wyjąć następujące przedmioty z pudełka i ułożyć na czystej 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 skrócie „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Odczekać do chwili, gdy ampułkostrzykawka osiągnie temperaturę pokojową. Trwa to do 30 minut. Nie należy próbować ogrzewać strzykawki.

2. Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia

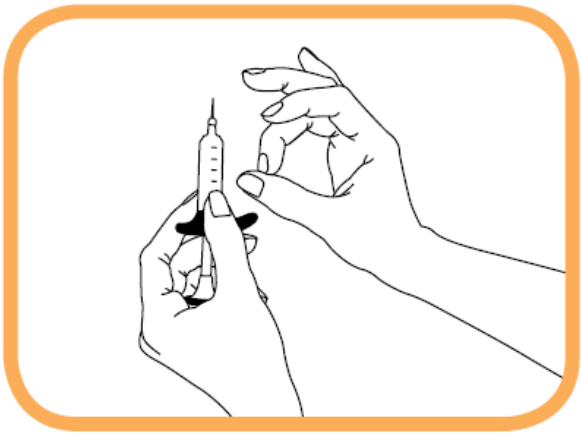
- Wybrać miejsce na udzie lub brzuchu.



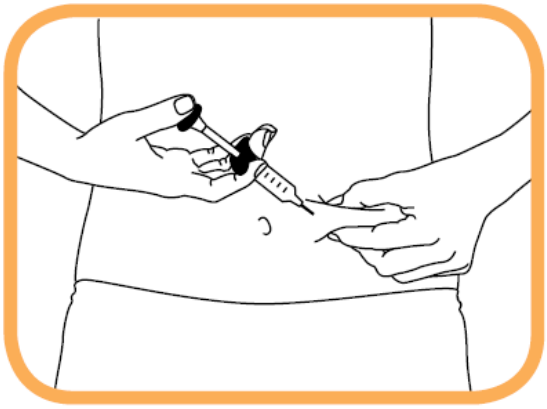
- Za każdym razem należy wykonywać wstrzyknięcie w innym miejscu niż poprzednio.
    - Nie wykonywać wstrzyknięcia w miejscu, gdzie skóra jest zaczerwieniona, zasiniona lub twarda.
    - Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia kolistym ruchem od środka na zewnątrz, używając załączonego gazika nasączonego alkoholem.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

3. Wykonywanie wstrzyknięcia

- NIE potrząsać strzykawką.
- Zdjąć osłonkę z igły, pilnując, aby nie dotknąć igły i nie dotknąć nią jakiejkolwiek powierzchni.
- Trzymać strzykawkę igłą do góry.
- Postukać palcem w strzykawkę, aby pęcherzyki powietrza przemieściły się do góry.



- Powoli wciskać tłok strzykawki w celu usunięcia powietrza. Zwolnić nacisk w momencie pojawienia się kropli na czubku 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 z miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.