

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cimzia 200 mg solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

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

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

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

Spondyloarthrite axiale

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

Spondylarthrite ankylosante (SA) (également appelée spondyloarthrite axiale radiographique)

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

Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA (également appelée spondyloarthrite axiale non radiographique)

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

Rhumatisme psoriasique

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

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

Psoriasis en plaques

Cimzia est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondyloarthrite axiale, psoriasis en plaques

Dose de charge

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

Dose d'entretien

Polyarthrite rhumatoïde

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

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

Spondyloarthrite axiale

Après la dose initiale, la dose d'entretien recommandée de Cimzia chez l'adulte ayant une spondyloarthrite axiale est de 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines. Après au moins un an de traitement par Cimzia, chez les patients présentant une rémission persistante, une dose d'entretien réduite de 200 mg toutes les quatre semaines peut être envisagée (voir rubrique 5.1).

Rhumatisme psoriasique

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

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

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

Psoriasis en plaques

Après la dose initiale, la dose d'entretien de Cimzia chez l'adulte ayant un psoriasis en plaques est de 200 mg toutes les 2 semaines. Une dose de 400 mg toutes les 2 semaines peut être envisagée chez les patients ayant une réponse insuffisante (voir rubrique 5.1).

Les données disponibles chez l'adulte ayant un psoriasis en plaques suggèrent qu'une réponse clinique est généralement obtenue en 16 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée avec attention chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été observé au cours des 16 premières semaines de traitement. Chez certains patients ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration ultérieure peut être observée en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines.

Oubli d'une dose

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

Populations particulières

Population pédiatrique (< 18 ans)

La sécurité et l'efficacité de Cimzia chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Cimzia ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Patient âgé (≥ 65 ans)

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

Insuffisant rénal et insuffisant hépatique

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

Mode d'administration

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

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

4.3 Contre-indications

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

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Infections

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

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

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

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

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

Tuberculose

Avant l'initiation du traitement par Cimzia, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche de tuberculose active ou inactive (latente). Ce bilan doit comprendre un interrogatoire médical complet avec recherche d'antécédents personnels de tuberculose, de contacts antérieurs éventuels avec des personnes atteintes de tuberculose active et d'exposition à des traitements immunosuppresseurs antérieurs et/ou en cours. Des tests de dépistage appropriés, tels qu'une intradermo-réaction à la tuberculine et une radiographie pulmonaire, devront être réalisés chez tous les patients (en tenant compte des recommandations nationales). Il est recommandé de reporter la date de réalisation de ces tests sur la Carte de Rappel du Patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test intradermique à la tuberculine peut donner des faux-négatifs, en particulier chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.

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

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

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

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

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

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

Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)

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

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

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

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

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

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

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

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

Cancers cutanés

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

Population pédiatrique

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

Depuis la commercialisation, de rares cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Cette forme rare de lymphome à lymphocytes T a une évolution très agressive et une issue généralement fatale. La majorité des cas rapportés avec les anti-

TNF sont survenus chez des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique. Presque tous ces patients avaient reçu un traitement immunosuppresseur par azathioprine et/ou 6-mercaptopurine de façon concomitante à un anti-TNF au moment du diagnostic ou avant celui-ci. Le risque de développement d'un lymphome hépatosplénique à lymphocytes T chez des patients traités par Cimzia ne peut être exclu.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

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

Insuffisance cardiaque congestive

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

Réactions hématologiques

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

Evènements neurologiques

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

Hypersensibilité

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

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

Sensibilité au latex

Le protecteur d'aiguille à l'intérieur du capuchon amovible de la seringue préremplie Cimzia contient un dérivé de latex de caoutchouc naturel (voir rubrique 6.5). Un contact avec du latex de caoutchouc naturel peut provoquer des réactions allergiques graves chez les personnes sensibles au latex. Jusqu'à présent, la présence de protéine de latex antigénique n'a pas été détectée dans le capuchon amovible de l'aiguille de la seringue préremplie Cimzia. Néanmoins, un risque potentiel de réactions d'hypersensibilité ne peut pas être complètement exclu chez les personnes sensibles au latex.

Immunosuppression

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

Processus auto-immuns

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

Vaccinations

Les patients traités par Cimzia peuvent être vaccinés, à l'exception des vaccins vivants. Il n'y a pas de données disponibles sur la réponse aux vaccins vivants ou sur la transmission secondaire d'infections par des vaccins vivants chez les patients recevant Cimzia. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Cimzia.

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

Utilisation concomitante avec d'autres substances biologiques

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

Chirurgie

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

Détermination du temps de céphaline activé (TCA)

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

Patients âgés

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

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

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

L'utilisation d'une contraception appropriée doit être envisagée chez les femmes en âge de procréer. Pour les femmes prévoyant une grossesse, il convient d'évaluer la nécessité clinique de poursuivre le traitement par Cimzia. Si la décision est prise d'éliminer Cimzia de l'organisme avant la conception, la contraception doit être maintenue pendant 5 mois après la dernière dose de Cimzia (voir rubrique 5.2).

Grossesse

Données chez la femme

Un grand nombre de grossesses (plus de 1 500 grossesses exposées à Cimzia au cours du premier trimestre) rapportées de manière prospective avec des issues de grossesses connues, n'a mis en évidence aucun effet malformatif ni de toxicité fœtale ou néonatale. Un recueil en continu des données se poursuit avec le signalement des cas de pharmacovigilance et un registre des grossesses.

Dans un registre des grossesses (étude OTIS), la proportion de malformations congénitales majeures chez les nourrissons nés vivants était de 15/132 (11,4 %) chez les femmes traitées par Cimzia au moins pendant le premier trimestre, et de 8/126 (6,3 %) chez les femmes atteintes des mêmes pathologies mais non traitées par Cimzia (risque relatif 1,85 ; IC à 95 % : 0,74 à 4,60). Une association similaire a été observée lorsque des femmes traitées par Cimzia étaient comparées à des femmes n'étant pas atteintes de pathologies compatibles avec les indications approuvées de Cimzia (proportion de 10/126 [7,9 %] et risque relatif 1,65 ; IC à 95 % : 0,75 à 3,64). Aucune tendance d'anomalies

majeures ou mineures n'a été identifiée. Il n'y avait pas de différences marquées entre le groupe traité par Cimzia et les deux groupes comparatifs en ce qui concerne les avortements spontanés, les infections graves ou opportunistes, les hospitalisations, les effets indésirables aux vaccins, chez les enfants qui ont été suivis jusqu'à l'âge de 5 ans. Aucun enfant mort-né ni aucune interruption de grossesse n'a été rapporté dans le bras Cimzia, alors que 2 enfants mort-nés et 3 interruptions de grossesse ont été rapportés dans le bras non exposé à Cimzia atteint des mêmes pathologies. L'interprétation des données peut être impactée par des limitations méthodologiques de l'étude, notamment la petite taille de l'échantillon et la conception d'étude non randomisée.

Dans une étude clinique menée sur 21 femmes recevant Cimzia pendant leur grossesse, les concentrations plasmatiques de certolizumab pegol se situaient dans l'intervalle des concentrations observées chez les patientes adultes non enceintes (voir rubrique 5.2).

Dans une étude clinique, 16 femmes ont été traitées par certolizumab pegol (200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines) pendant la grossesse. Les concentrations plasmatiques de certolizumab pegol mesurées chez 14 nourrissons à la naissance étaient inférieures à la limite de quantification (*Below the Limit of Quantification [BLQ]*) dans 13 échantillons ; la concentration de l'un des échantillons était de 0,042 µg/mL avec un ratio plasma nourrisson/mère à la naissance de 0,09 %. À la semaine 4 et à la semaine 8, toutes les concentrations chez les nourrissons étaient BLQ. La signification clinique des faibles concentrations de certolizumab pegol chez les nourrissons est inconnue. Il est recommandé d'attendre au moins 5 mois après la dernière administration de Cimzia chez la mère pendant la grossesse avant l'administration de vaccins vivants ou vivants atténués (p. ex. vaccin BCG), à moins que le bénéfice de la vaccination ne l'emporte clairement sur le risque théorique d'une administration de vaccins vivants ou vivants atténués chez les nourrissons.

Données chez l'animal

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

Les études précliniques suggèrent que le taux de transfert placentaire d'un homologue Fab-fragment du certolizumab pegol (sans fragment Fc) est faible ou négligeable (voir rubrique 5.3).

Cimzia doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Allaitement

Cimzia peut être utilisé pendant l'allaitement.

Dans une étude clinique menée chez 17 femmes allaitantes traitées par Cimzia, un transfert minimal de certolizumab pegol du plasma dans le lait maternel a été observé. Le pourcentage de la dose maternelle de certolizumab pegol ayant atteint un nourrisson au cours de 24 heures a été estimé entre 0,04 % à 0,30 %. Par ailleurs, puisque le certolizumab pegol est une protéine qui se dégrade dans le tractus gastro-intestinal après administration orale, une très faible biodisponibilité absolue est attendue chez le nourrisson allaité.

Fertilité

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

Lors d'un essai clinique évaluant les effets du certolizumab pegol sur la qualité du sperme, 20 hommes adultes volontaires sains ont été randomisés pour recevoir une dose unique de 400 mg de certolizumab

pegol par voie sous-cutanée ou un placebo. Pendant la période de suivi de 14 semaines, aucun effet du traitement par certolizumab pegol n'a été observé sur la qualité du sperme par rapport au placebo.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Polyarthrite rhumatoïde

Cimzia a été étudié chez 4 049 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, dans des études contrôlées et en ouvert d'une durée maximale de 92 mois.

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

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

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

Spondyloarthrite axiale

Cimzia a été initialement étudié chez 325 patients ayant une spondyloarthrite axiale active (y compris une spondylarthrite ankylosante ou une spondyloarthrite axiale non radiographique) dans l'étude clinique AS001 avec une durée maximale de suivi de 4 ans. L'étude comprenait une phase contrôlée *versus* placebo de 24 semaines suivie d'une période de 24 semaines en simple aveugle pour la dose et une période d'extension en ouvert de 156 semaines. Cimzia a ensuite été étudié chez 317 patients ayant une spondyloarthrite axiale non radiographique dans une étude contrôlée *versus* placebo pendant 52 semaines (AS0006). Cimzia a également été étudié chez des patients atteints de spondyloarthrite axiale (incluant la spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale non radiographique) dans une étude clinique d'une durée maximale de 96 semaines, qui comprenait une phase d'induction de 48 semaines en ouvert (N = 736) suivie par une phase de 48 semaines contrôlée *versus* placebo (N = 313) pour les patients en rémission persistante (C-OPTIMISE). Cimzia a également été étudié dans une étude en ouvert de 96 semaines, menée chez 89 patients atteints d'axSpA et présentant des antécédents de poussées d'uvéites documentées. Dans l'ensemble des 4 études, le profil de tolérance de ces patients a été cohérent avec le profil de tolérance observé dans la polyarthrite rhumatoïde et lors de l'utilisation antérieure de Cimzia.

Rhumatisme psoriasique

Cimzia a été étudié chez 409 patients ayant un rhumatisme psoriasique dans l'étude clinique PsA001 avec une durée maximale de suivi de 4 ans. L'étude comprenait une phase contrôlée *versus* placebo de 24 semaines suivie d'une période de 24 semaines en simple aveugle pour la dose et une période d'extension en ouvert de 168 semaines. Le profil de tolérance chez les patients ayant un rhumatisme psoriasique traités par Cimzia a été cohérent avec le profil de tolérance observé dans la polyarthrite rhumatoïde et lors de l'utilisation antérieure de Cimzia.

Psoriasis en plaques

Cimzia a été étudié chez 1 112 patients ayant un psoriasis dans des études contrôlées et en ouvert avec une durée maximale de suivi de 3 ans. Au cours du programme de phase III, les périodes initiale et d'entretien ont été suivies par une période de traitement en ouvert de 96 semaines (voir rubrique 5.1). Le profil de tolérance à long terme de Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines est généralement similaire et cohérent avec l'expérience antérieure avec Cimzia.

Au cours des essais cliniques contrôlés jusqu'à la semaine 16, la proportion de patients ayant présenté des événements indésirables graves était de 3,5 % pour Cimzia et de 3,7 % pour le placebo.

La proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements indésirables dans les études cliniques contrôlées était de 1,5 % chez les patients traités par Cimzia et de 1,4 % chez les patients recevant le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés jusqu'à la semaine 16 ont été observés dans les classes de système d'organes « Infections et infestations », chez 6,1 % des patients traités par Cimzia et 7 % des patients recevant le placebo, « Troubles généraux et anomalies au site d'administration », chez 4,1 % des patients traités par Cimzia et 2,3 % des patients recevant le placebo et « Affections de la peau et du tissu sous-cutané », chez 3,5 % des patients traités par Cimzia et 2,8 % des patients recevant le placebo.

Tableau des effets indésirables

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

Tableau 1 Effets indésirables au cours des essais cliniques et après commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	infections bactériennes (incluant abcès), infections virales (incluant zona, infections à papillomavirus, à influenza virus)
	Peu fréquent	sepsis (incluant défaillance multiviscérale, choc septique), tuberculose (y compris tuberculose miliaire, disséminée et extra-pulmonaire), infections fongiques (incluant infections opportunistes)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	Peu fréquent	cancers du sang et du système lymphatique (incluant lymphome et leucémie), tumeurs solides, carcinomes cutanés hors mélanomes, lésions pré-cancéreuses (incluant leucoplasie orale, nævus mélanocytaire), tumeurs bénignes et kystes (incluant papillome cutané)
	Rare	tumeur gastro-intestinale, mélanome
	Indéterminée	carcinome à cellules de Merkel*, sarcome de Kaposi
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	troubles des éosinophiles, leucopénie (incluant neutropénie, lymphopénie)
	Peu fréquent	anémie, lymphadénopathie, thrombocytopénie, thrombocytose
	Rare	pancytopénie, splénomégalie, érythrocytose, anomalies morphologiques des globules blancs

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	vasculite, lupus érythémateux, hypersensibilité médicamenteuse (incluant choc anaphylactique), manifestations allergiques, auto-anticorps
	Rare	œdème angioneurotique, sarcoïdose, maladie sérique, panniculite (incluant érythème noueux), aggravation des symptômes de dermatomyosite**
Affections endocriniennes	Rare	affections de la thyroïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	déséquilibre électrolytique, dyslipidémie, troubles de l'appétit, modification du poids
	Rare	hémossidérose
Affections psychiatriques	Peu fréquent	anxiété et troubles de l'humeur (y compris symptômes associés)
	Rare	tentative de suicide, délire, altération mentale
Affections du système nerveux	Fréquent	céphalées (incluant migraine), anomalies sensorielles
	Peu fréquent	neuropathie périphérique, sensations vertigineuses, tremblements
	Rare	convulsion, inflammation des nerfs crâniens, altération de la coordination ou de l'équilibre
	Indéterminée	sclérose en plaques*, syndrome de Guillain-Barré*
Affections oculaires	Peu fréquent	troubles visuels (incluant baisse de la vision), inflammation oculaire et palpébrale, troubles de la sécrétion lacrymale
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	acouphènes, vertige
Affections cardiaques	Peu fréquent	cardiomyopathie (incluant insuffisance cardiaque), coronaropathie ischémique, arythmie (incluant fibrillation auriculaire), palpitations
	Rare	péricardite, bloc auriculo-ventriculaire
Affections vasculaires	Fréquent	hypertension
	Peu fréquent	hémorragie ou saignement (toute localisation), hypercoagulabilité (incluant thrombophlébite, embolie pulmonaire), syncope, œdème (incluant œdème périphérique, facial), ecchymoses (incluant hématome, pétéchies)
	Rare	accident vasculaire cérébral, artériosclérose, phénomène de Raynaud, livedo réticulaire, télangiectasie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	asthme et symptômes apparentés, épanchement et symptômes pleuraux, congestion et inflammation des voies respiratoires, toux
	Rare	pneumopathie interstitielle, pneumonie
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées
	Peu fréquent	ascite, ulcération et perforation gastro-intestinale, inflammation du tractus digestif (toute localisation), stomatite, dyspepsie, distension abdominale, sécheresse oropharyngée
	Rare	odynophagie, hypermotilité
Affections hépatobiliaires	Fréquent	hépatite (incluant élévation des enzymes hépatiques)
	Peu fréquent	hépatopathie (incluant cirrhose), cholestase, hyperbilirubinémie
	Rare	Cholélithiasie

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption
	Peu fréquent	alopécie, nouvelle poussée ou aggravation de psoriasis (incluant psoriasis palmoplantaire pustuleux) et manifestations apparentées, dermatite et eczéma, affection des glandes sudoripares, ulcère cutané, photosensibilité, acné, décoloration de la peau, sécheresse de la peau, des ongles et affections du lit unguéal
	Rare	exfoliation et desquamation cutanées, affections bulleuses, anomalie de la texture des cheveux, syndrome de Stevens-Johnson**, érythème polymorphe**, réactions lichénoïdes
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	troubles musculaires, élévation de la créatine phosphokinase sérique
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	insuffisance rénale, hématurie, symptômes vésicaux et urétraux
	Rare	néphropathie (incluant néphrite)
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	troubles du cycle menstruel et saignements utérins (incluant aménorrhée), symptômes mammaires
	Rare	troubles de la fonction sexuelle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	pyrexie, douleur (toute localisation), asthénie, prurit (toute localisation), réactions au site d'injection
	Peu fréquent	frissons, syndrome pseudo-grippal, altération de la perception de la température, sueurs nocturnes, bouffées vasomotrices
	Rare	fistule (toute localisation)
Investigations	Peu fréquent	élévation des phosphatases alcalines sériques, allongement du temps de coagulation
	Rare	Hyperuricémie
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	lésions cutanées, retard à la cicatrisation

* Ces événements ont été associés à la classe des anti-TNF, cependant, leur incidence avec le certolizumab pegol est inconnue.

** Ces événements ont été associés à la classe des anti-TNF.

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

Description d'effets indésirables sélectionnés

Infections

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

Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo dans la polyarthrite rhumatoïde, il y a eu plus de nouveaux cas d'infections graves dans les groupes de traitement par Cimzia (0,07 par patient-année ; toutes doses confondues) que dans les groupes placebo (0,02 par patient-année). Les infections graves les plus fréquentes incluaient des pneumonies et des tuberculoses. Les infections graves incluaient également des infections opportunistes invasives (par ex. : pneumocystose, œsophagite fongique,

nocardiose et zona disséminé). Il n'y a pas de preuve d'une augmentation du risque d'infections en cas d'exposition prolongée dans le temps (voir rubrique 4.4).

Le taux d'incidence des nouveaux cas d'infection dans les essais cliniques contrôlés *versus* placebo dans le psoriasis était de 1,37 par patient-année pour tous les patients traités par Cimzia et de 1,59 par patient-année pour les patients recevant le placebo. Les infections étaient essentiellement des infections des voies respiratoires supérieures et des infections virales (notamment des infections par le virus de l'herpès). L'incidence des infections graves était de 0,02 par patient-année chez les patients traités par Cimzia. Aucune infection grave n'a été rapportée chez les patients recevant le placebo. Il n'y a pas de preuve d'une augmentation du risque d'infections en cas d'exposition prolongée dans le temps.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

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

En dehors des cancers de la peau non-mélanomes, 11 cancers, dont 1 cas de lymphome, ont été observés lors des études cliniques de Cimzia dans le psoriasis au cours desquelles 1 112 patients au total ont été traités, représentant 2 300 patients-année.

Processus auto-immuns

Au cours des études pivots dans la polyarthrite rhumatoïde, parmi les sujets qui étaient AAN négatifs à l'inclusion, 16,7 % de ceux traités par Cimzia et 12,0 % des patients sous placebo sont devenus AAN positifs. Parmi les sujets anticorps anti-ADNdb négatifs à l'inclusion, 2,2 % de ceux traités par Cimzia et 1,0 % des patients sous placebo, sont devenus anticorps anti-ADNdb positifs. Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo et des études d'extension en ouvert dans la polyarthrite rhumatoïde, des cas de syndrome lupique ont été rapportés peu fréquemment. De rares cas de maladies à médiation immunitaire ont été rapportés ; leur imputabilité au traitement par Cimzia n'est pas connue. L'impact du traitement à long terme par Cimzia sur le développement de maladies auto-immunes n'est pas connu.

Réactions au site d'injection

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

Élévation de la créatine phosphokinase

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), Code ATC : L04AB05

Mécanisme d'action

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

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

Cimzia ne contient pas la région du fragment cristallisable (Fc), normalement présente dans un anticorps complet. C'est pourquoi, *in vitro*, il ne fixe pas le complément et ne provoque pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps. Il n'induit, *in vitro*, ni apoptose des monocytes ou des lymphocytes du sang périphérique humain, ni dégranulation des neutrophiles. Cimzia ne se lie pas au facteur rhumatoïde (FR, un auto-anticorps qui interagit avec la région Fc des IgG), ne forme pas de complexes immuns avec le FR et n'est pas soumis, *in vitro*, à une élimination dépendante du FR par les macrophages.

Efficacité clinique

Polyarthrite rhumatoïde

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

L'efficacité et la sécurité de Cimzia ont été évaluées chez des patients adultes, naïfs de DMARDs, ayant une PR active lors d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (C-EARLY). Dans cette étude, les patients étaient âgés ≥ 18 ans, avaient ≥ 4 articulations gonflées et ≥ 4 articulations douloureuses et un diagnostic de PR active, modérée à sévère et évolutive depuis moins d'1 an (tel que défini par les critères de classification de l'ACR / *European League Against Rheumatism* [EULAR] de 2010). A l'inclusion, la durée de la maladie depuis le diagnostic était en moyenne de 2,9 mois et les patients étaient naïfs de traitement par DMARDs (y compris MTX). Pour

les deux bras Cimzia et placebo, le MTX a été initié à la semaine 0 (10 mg/semaine), augmenté jusqu'à la dose maximale tolérée jusqu'à la semaine 8 (dose autorisée : min 15 mg/semaine, max 25 mg/semaine), et maintenu tout au long de l'étude (la dose moyenne de MTX après la semaine 8 pour les bras placebo et Cimzia était de 22,3 mg/semaine et 21,1 mg/semaine, respectivement).

Tableau 2 Description des essais cliniques

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

mTSS : score total de Sharp modifié

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

Signes et symptômes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Population totale d'analyse, imputation des non-répondeurs pour les valeurs manquantes.

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

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

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

Réponse radiographique

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

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

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

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

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

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

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

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

Population radiographique, extrapolation linéaire.

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

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

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

Capacité fonctionnelle et qualité de vie

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

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

Etude clinique DoseFlex

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

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

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

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

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

N/A : Non Applicable

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

Spondyloarthrite axiale (sous-populations de spondyloarthrite axiale non radiographique et de spondylarthrite ankylosante)

AS001

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

La période de l'étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo de 24 semaines a été suivie d'une période de 24 semaines en simple aveugle pour la dose et d'une période d'extension en ouvert de 156 semaines. La durée maximale de l'étude était de 204 semaines. Tous les patients ont reçu Cimzia à la fois dans les périodes en simple aveugle pour la dose et de suivi en ouvert. Un total de 199 sujets (61,2 % des sujets randomisés) a terminé l'étude jusqu'à la Semaine 204.

Principaux résultats d'efficacité

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

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

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

Parmi les patients restant dans l'étude, les améliorations de tous les principaux résultats d'efficacité précités ont été maintenues jusqu'à la Semaine 204 dans la population totale ainsi que dans les sous-populations SA et nr-axSpA.

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

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

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

(b) Population randomisée

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

(d) Population totale d'analyse

ND = non disponible

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

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

Mobilité rachidienne

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

L'amélioration du score BASMI obtenue à la Semaine 24 a été maintenue jusqu'à la Semaine 204 pour les patients restés dans l'étude.

Capacité fonctionnelle et qualité de vie

Dans l'étude clinique AS001, les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative par rapport au placebo de leur capacité fonctionnelle évaluée par le BASFI et de la douleur évaluée par les scores de douleurs dorsales totales et nocturnes (échelle numérique). Les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative par rapport au placebo de la fatigue évaluée par l'item « fatigue » du BASDAI ainsi que de la qualité de vie liée à l'état de santé évaluée par l'échelle de qualité de vie spécifique de la spondylarthrite ankylosante (ASQoL) et par les scores résumés des

composantes physique et mentale et le score total du SF-36. Les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative de la productivité associée à l'axSpA, au travail et au domicile, mesurée par le questionnaire de productivité au travail (*Work Productivity Survey*) par rapport au placebo. Pour les patients restés dans l'étude, les améliorations de tous les résultats précités ont été en grande partie maintenues jusqu'à la Semaine 204.

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

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

Parmi les patients restant dans l'étude, qui avaient à la fois des valeurs à l'inclusion et à la semaine 204, l'inhibition des signes d'inflammation dans les articulations sacro-iliaques (n = 72) et dans le rachis (n = 82) a été en grande partie maintenue jusqu'à la Semaine 204 dans l'ensemble de la population de patients atteints de spondyloarthrite axiale comme dans les sous-populations SA et nr-axSpA.

C-OPTIMISE

L'efficacité et la sécurité de la réduction de dose et de l'arrêt du traitement chez des patients en rémission persistante ont été évaluées chez des patients adultes (âgés de 18 à 45 ans) atteints d'une axSpA active précoce (durée des symptômes inférieure à 5 ans), présentant un score ASDAS $\geq 2,1$ (et des critères d'inclusion de la maladie similaires à ceux de l'étude AS001) et une réponse insuffisante à au moins 2 AINS ou une intolérance ou contre-indication aux AINS. Les patients incluant les sous-populations SA et nr-axSpA ont été recrutés dans une phase d'induction en ouvert de 48 semaines (Partie A) au cours de laquelle ils ont tous reçu 3 doses de charge de Cimzia 400 mg aux Semaines 0, 2 et 4, suivies par Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines de la Semaine 6 à la Semaine 46.

Les patients qui ont atteint une rémission persistante (définie comme le fait d'avoir une maladie inactive [ASDAS < 1,3] sur une période d'au moins 12 semaines) et qui restaient en rémission à la Semaine 48, ont été randomisés dans la Partie B, et ont reçu Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines (N = 104), Cimzia 200 mg toutes les 4 semaines (réduction de dose, N = 105), ou le placebo (arrêt du traitement, N = 104) pendant 48 semaines.

Le critère primaire d'efficacité correspondait au pourcentage de patients qui n'ont pas présenté de poussée au cours de la Partie B.

Les patients qui ont présenté une poussée au cours de la Partie B, c'est-à-dire ayant un score ASDAS $\geq 2,1$ lors de 2 visites consécutives ou un score ASDAS $> 3,5$ lors de toute visite au cours de la Partie B, ont reçu un traitement de secours par Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines pendant au moins 12 semaines (avec une dose de charge de Cimzia 400 mg à la Semaine 0, 2 et 4 chez les patients traités par placebo).

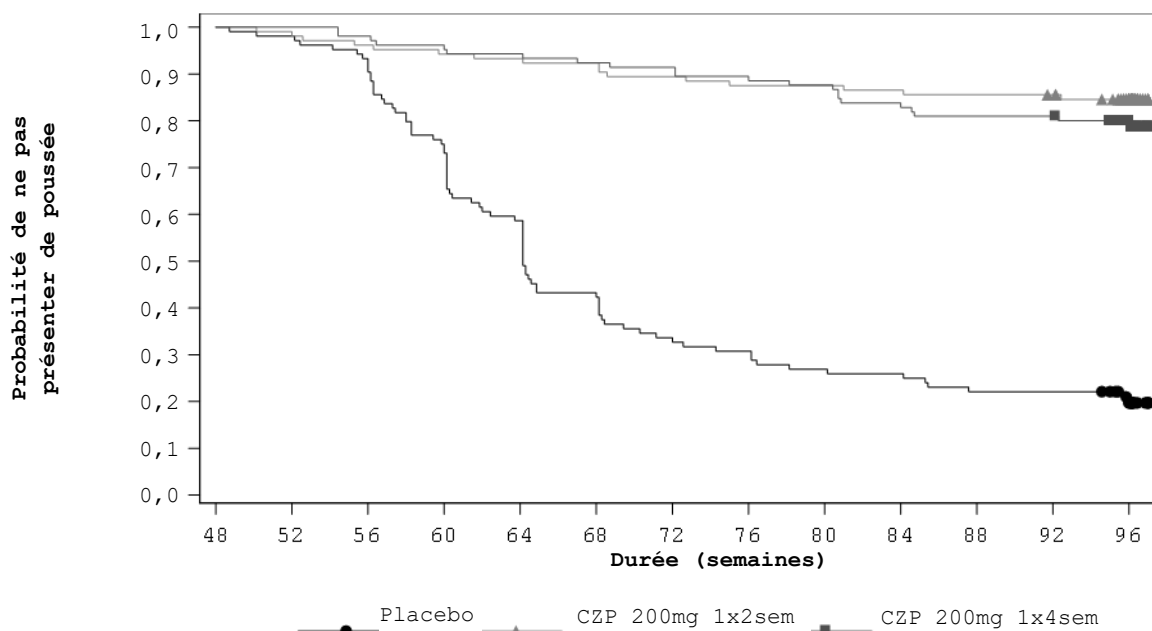
Réponse clinique

Le pourcentage de patients qui ont atteint une rémission persistante à la Semaine 48 dans la Partie A s'élevait à 43,9 % pour la population globale d'axSpA, et était similaire dans les sous-populations nr-axSpA (45,3 %) et SA (42,8 %).

Parmi les patients qui ont été randomisés dans la Partie B (N = 313), une proportion supérieure statistiquement significative (p < 0,001, NRI) de patients n'a pas présenté de poussée en poursuivant le traitement par Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines (83,7 %) ou Cimzia 200 mg toutes les 4 semaines (79,0 %) comparé au groupe en arrêt de traitement (20,2 %).

La différence dans le délai de survenue de poussée entre le groupe en arrêt de traitement et l'un ou l'autre des groupes de traitement par Cimzia, était statistiquement ($p < 0,001$ pour chaque comparaison) et cliniquement significative. Dans le groupe du placebo, les poussées ont commencé environ 8 semaines après l'arrêt de Cimzia, la majeure partie des poussées survenant dans les 24 semaines suivant l'arrêt du traitement (Figure 1).

Figure 1 Courbe Kaplan-Meier du délai d'apparition d'une poussée



L'imputation des non-répondeurs (NRI) a été utilisée ; les résultats concernent l'Ensemble randomisé

Remarque: Le délai d'apparition d'une poussée a été défini comme la période commençant à la date de randomisation et se terminant à la date de la poussée. Pour les participants à l'étude qui n'ont pas eu de poussée, le délai d'apparition d'une poussée a été censuré à la date de la Visite de la Semaine 96.

Le diagramme de Kaplan-Meier a été tronqué à 97 semaines quand $< 5\%$ des participants demeuraient dans l'étude.

Les résultats pour la Partie B sont présentés dans le Tableau 9.

Tableau 9 Maintenance de la réponse clinique dans la Partie B à la Semaine 96

Critères d'évaluation	Placebo (retrait du traitement) N = 104	CIMZIA 200 mg toutes les 2 semaines N = 104	CIMZIA 200 mg toutes les 4 semaines N = 105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Visite d'inclusion de la Partie B (Semaine 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
Semaine 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Visite d'inclusion de la Partie B (Semaine 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
Semaine 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
Variation BASDAI par rapport à la Visite d'inclusion de la Partie B (Semaine 48), moyenne LS (ET)²			
Semaine 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*

Critères d'évaluation	Placebo (retrait du traitement) N = 104	CIMZIA 200 mg toutes les 2 semaines N = 104	CIMZIA 200 mg toutes les 4 semaines N = 105
Variation ASDAS par rapport à la Visite d'inclusion de la Partie B (Semaine 48), moyenne LS (ET)²			
Semaine 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ L'imputation des non-répondeurs (NRI) a été utilisée ; les résultats concernent l'Ensemble randomisé

² Un modèle mixte avec des mesures répétées (MMRM) a été utilisé ; les résultats concernent l'Ensemble randomisé

ASDAS-MI = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score -Major Improvement (Score d'activité de la maladie de la spondylarthrite ankylosante – Amélioration majeure) ; ASAS : Assessment of Spondyloarthritis international Society (évaluation de la Spondyloarthritis International Society) ; ASAS40= critères de réponse ASAS40% ; ET = Erreur type ;

Remarque : l'amélioration majeure ASDAS est définie comme une réduction par rapport à l'Inclusion $\geq 2,0$.

Remarque : l'inclusion de la Partie A a été utilisée comme référence pour définir les variables d'amélioration clinique ASDAS et les variables ASAS

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

Inhibition de l'inflammation sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Dans la Partie B, les signes d'inflammation ont été évalués par IRM à la Semaine 48 et à la Semaine 96, et exprimés en variation par rapport à l'inclusion du score SIJ SPARCC et ASspiMRI dans les modifications de Berlin. Les patients qui étaient en rémission persistante à la Semaine 48 ne présentaient pas d'inflammation ou une inflammation très faible, et aucune augmentation significative de l'inflammation n'a été observée à la Semaine 96, quel que soit leur groupe de traitement.

Nouveau traitement des patients présentant une poussée

Dans la Partie B, 70 % (73/104) des patients traités par placebo, 14 % (15/105) des patients traités par Cimzia 200 mg toutes les 4 semaines et 6,7 % (7/104) des patients traités par Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines ont présenté une poussée et ont ensuite été traités par Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines.

Parmi les 15 patients ayant présenté une poussée dans le groupe affecté à Cimzia 200 mg toutes les 4 semaines, tous les patients ont suivi un traitement de secours par Cimzia pendant 12 semaines, et avaient des données ASDAS disponibles, dont 12 (80 %) présentaient un score ASDAS de maladie faible ou inactive (c.-à-d., tout ASDAS $< 2,1$) après 12 semaines de reprise du traitement en ouvert.

Parmi les 73 patients ayant présenté une poussée dans le groupe affecté à l'arrêt du traitement, 71 patients ont suivi un traitement de secours par Cimzia pendant 12 semaines, et avaient des données ASDAS disponibles, dont 64 (90 %) présentaient un score ASDAS de maladie faible ou inactive (c.-à-d., tout ASDAS $< 2,1$) après 12 semaines de reprise du traitement en ouvert.

D'après les résultats de C-OPTIMISE, une réduction de dose chez les patients en rémission persistante après une année de traitement par Cimzia peut être envisagée (voir rubrique 4.2). L'arrêt du traitement par Cimzia est associé à un risque élevé de survenue de poussée.

Spondyloarthrite axiale non radiographique (nr-axSpA)

L'efficacité et la tolérance de Cimzia ont été évaluées lors d'une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo de 52 semaines (AS0006) chez 317 patients âgés ≥ 18 ans et atteints de spondyloarthrite axiale active survenue à l'âge adulte et de douleur dorsale depuis au moins 12 mois. Les patients devaient remplir les critères ASAS pour le diagnostic de nr-axSpA (sans tenir compte des antécédents familiaux et de la bonne réponse aux AINS) et présentaient des signes objectifs d'inflammation indiqués par des taux de protéine C réactive (CRP) supérieurs à la normale et/ou une sacro-iliite à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), indiquant une maladie inflammatoire [CRP positive ($> \text{LSN}$) et/ou IRM positive], mais sans signe radiographique définitif de lésions structurelles au niveau des articulations sacro-iliaques. Les patients avaient une maladie active définie par un score BASDAI ≥ 4 et une douleur rachidienne ≥ 4 sur une échelle numérique de 0 à 10. Les patients devaient avoir été intolérants ou avoir présenté une réponse inadéquate à au moins deux

AINS. Les patients ont été traités par placebo ou par une dose de charge de Cimzia de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4, suivie par 200 mg de Cimzia toutes les 2 semaines. L'utilisation et l'ajustement de la dose du traitement standard (par ex. AINS, DMARD, corticoïdes, analgésiques) étaient autorisés à tout moment. La principale variable d'efficacité était l'amélioration majeure du score d'activité de la spondylarthrite ankylosante (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement, ASDAS-MI) à la semaine 52. La réponse ASDAS-MI était définie par une réduction du score ASDAS (amélioration) $\geq 2,0$ par rapport à la valeur de référence ou par l'obtention du score le plus faible possible. Le score ASAS 40 était un critère d'évaluation secondaire.

À l'inclusion, 37 % et 41 % des patients présentaient une activité de la maladie élevée ($\text{ASDAS} \geq 2,1, \leq 3,5$), et 62 % et 58 % des patients avaient une activité de la maladie très élevée ($\text{ASDAS} > 3,5$) dans le groupe CIMZIA et le groupe placebo, respectivement.

Réponse clinique

L'étude AS0006, réalisée chez des patients sans signes radiographiques d'inflammation dans les articulations SI, a confirmé l'effet précédemment démontré dans ce sous-groupe dans l'étude AS001. À la semaine 52, une proportion plus importante statistiquement significative de patients traités par Cimzia a obtenu une réponse ASDAS-MI par rapport aux patients traités par placebo. Les patients traités par Cimzia ont également présenté des améliorations par rapport au placebo dans de multiples critères composites de la mesure de l'activité de la spondyloarthrite axiale, y compris la CRP. Aux semaines 12 et 52, les réponses ASAS 40 étaient significativement plus importantes qu'avec le placebo. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Réponses ASDAS-MI et ASAS 40 dans l'étude AS0006 (pourcentage de patients)

Paramètres	Placebo N = 158	Cimzia ^a 200 mg toutes les 2 semaines N = 159
ASDAS-MI Semaine 52	7 %	47 %*
ASAS 40 Semaine 12	11 %	48 %*
Semaine 52	16 %	57 %*

^a Cimzia administré toutes les 2 semaines précédé par une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4.

* $p < 0,001$.

Tous les pourcentages reflètent la proportion de patients ayant répondu dans l'ensemble d'analyse complet.

À la semaine 52, le pourcentage de patients obtenant l'inactivité de la maladie au score ASDAS ($\text{ASDAS} < 1,3$) était de 36,4 % pour le groupe Cimzia par rapport à 11,8 % pour le groupe placebo.

À la semaine 52, les patients traités par Cimzia ont montré une amélioration cliniquement significative du score MASES par rapport au groupe placebo (variation moyenne des MC par rapport à l'inclusion : - 2,4 ; - 0,2, respectivement).

Rhumatisme psoriasique

L'efficacité et la tolérance de Cimzia ont été évaluées lors d'une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (PsA001), chez 409 patients âgés ≥ 18 ans et présentant un rhumatisme psoriasique actif de l'adulte depuis au moins 6 mois, défini selon les critères CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*). Les patients présentaient ≥ 3 articulations gonflées et douloureuses et une augmentation des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation. Les patients présentaient également des lésions cutanées de psoriasis actif ou des antécédents documentés de

psoriasis et ils étaient en échec à au moins 1 DMARD. Un traitement antérieur par un anti-TNF était autorisé et 20 % des patients avaient été précédemment traités par anti-TNF. Les patients ont reçu une dose de charge de Cimzia 400 mg aux semaines 0, 2 et 4 (dans les deux groupes de traitement) ou un placebo, suivi(e) soit de Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines soit d'un placebo toutes les 2 semaines. Les patients traités de manière concomitante par des AINS ou des DMARDs conventionnels représentaient respectivement 72,6 % et 70,2 % des patients. Les deux critères primaires d'évaluation étaient le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 à la semaine 12 et la modification du score total de Sharp modifié (mTSS) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion. L'efficacité et la tolérance de Cimzia chez les patients ayant un RhPso dont les symptômes prédominants étaient une sacro-iliite ou une spondylarthrite ankylosante n'ont pas été analysées séparément.

La période de l'étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo de 24 semaines a été suivie d'une période de 24 semaines en simple aveugle pour la dose et d'une période d'extension en ouvert de 168 semaines. La durée maximale de l'étude était de 216 semaines. Tous les patients ont reçu Cimzia à la fois dans les périodes en simple aveugle et de suivi en ouvert. Un total de 264 patients (64,5 %) a terminé l'étude jusqu'à la Semaine 216.

Réponse ACR

Les patients traités par Cimzia ont présenté un taux de réponse ACR 20 significativement plus élevé à la semaine 12 et à la semaine 24 par rapport aux patients recevant le placebo ($p < 0,001$). Le pourcentage de répondeurs ACR 20 était cliniquement pertinent dans les groupes de traitement Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines par rapport au groupe placebo à chaque visite après l'inclusion jusqu'à la semaine 24 (valeur nominale de $p \leq 0,001$ à chaque visite). Les patients traités par Cimzia avaient également une amélioration significative des taux de réponse ACR 50 et 70. Aux semaines 12 et 24, une amélioration des paramètres caractéristiques de l'activité périphérique du rhumatisme psoriasique (tels que : nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses/sensibles, dactylite et enthésite) a été observée chez les patients traités par Cimzia (valeur nominale de $p < 0,01$).

Les principaux résultats d'efficacité de l'essai clinique PsA001 sont présentés dans le Tableau 11.

Tableau 11 Principaux résultats d'efficacité de l'étude clinique PsA001 (pourcentage de patients)

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

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

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

-
- (c) Pour les patients ayant un psoriasis ≥ 3 % de la surface corporelle à l'inclusion
- * $p < 0,01$, Cimzia *versus* placebo
 - ** $p < 0,001$, Cimzia *versus* placebo
 - *** $p < 0,001$ (valeur nominale), Cimzia *versus* placebo

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

Parmi les 273 patients initialement randomisés pour recevoir Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines, 237 (86,8 %) recevaient toujours ce traitement à la semaine 48. Parmi les 138 patients randomisés à la Semaine 48 pour recevoir Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, 92, 68 et 48 ont obtenu une réponse ACR 20/50/70, respectivement. Parmi les 135 patients randomisés pour recevoir Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines, 89, 62 et 41 patients ont obtenu une réponse ACR 20/50/70, respectivement.

Parmi les patients restant dans l'étude, les taux de répondeurs ACR 20, 50 et 70 ont été maintenus jusqu'à la Semaine 216. Ce fut également le cas pour les autres critères de l'activité périphérique (tels que : nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses, dactylite et enthésite).

Réponse radiographique

Dans l'étude clinique PsA001, l'inhibition de la progression des dommages structuraux a été évaluée par radiographie et exprimée par la variation du score total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composantes, le score d'érosion (ES) et le score de pincement articulaire (JSN), à la semaine 24, par rapport à l'inclusion. Pour le rhumatisme psoriasique, le mTSS a été modifié par l'ajout des articulations inter phalangiennes distales de la main. Le traitement par Cimzia a inhibé la progression radiographique par rapport au placebo à la semaine 24, mesurée par la variation du score mTSS par rapport à l'inclusion (moyennes calculées par la méthode des moindres carrés [$\pm$ ET] des scores de 0,28 [$\pm$ 0,07] dans le groupe placebo *versus* 0,06 [$\pm$ 0,06] dans le groupe Cimzia toutes doses ; $p = 0,007$). L'inhibition de la progression radiographique a été maintenue dans le groupe Cimzia jusqu'à la Semaine 48 dans la sous-population de patients à risque plus élevé de progression radiographique (patients ayant un mTSS > 6 à l'inclusion). L'inhibition de la progression radiographique a été maintenue jusqu'à la Semaine 216 pour les patients restés dans l'étude.

Capacité fonctionnelle et qualité de vie

Dans l'étude clinique PsA001, les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative, par rapport au placebo, de leurs capacités fonctionnelles évaluées par le questionnaire d'évaluation de l'état de santé – indice d'incapacité (HAQ-DI – *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*), de la douleur évaluée par le PAAP (*Patient Assessment of Arthritis Pain*) et de la fatigue évaluée par l'échelle d'évaluation de la fatigue (FAS – *Fatigue Assessment Scale*). Les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative de la qualité de vie liée à l'état de santé évaluée par l'échelle de qualité de vie spécifique du rhumatisme psoriasique (PsAQoL) et par les scores des composantes physique et mentale (*Physical and Mental Component*) du SF-36, ainsi que de la productivité associée au rhumatisme psoriasique, au travail et au domicile, mesurée par le questionnaire de productivité au travail (*Work Productivity Survey*), par rapport au placebo. Les améliorations de tous les résultats précités ont été maintenues jusqu'à la Semaine 216.

Psoriasis en plaques

L'efficacité et la tolérance de Cimzia ont été évaluées dans deux études contrôlées *versus* placebo (CIMPASI-1 et CIMPASI-2) et une étude contrôlée *versus* placebo et *versus* comparateur actif (CIMPACT) chez des patients âgés de ≥ 18 ans ayant du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère depuis au moins 6 mois. Les patients avaient un score PASI (indice d'étendue et de sévérité du psoriasis, *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 , une atteinte ≥ 10 % de la surface corporelle (BSA, *Body Surface Area*), un score PGA ≥ 3 (évaluation globale du médecin, *Physician Global Assessment*) et nécessitaient un traitement systémique et/ou une photothérapie et/ou une chimiothérapie. Les

patients en échec « primaire » à tout traitement biologique antérieur (défini par l'absence de réponse au cours des 12 premières semaines de traitement) ont été exclus des études de phase III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 et CIMPACT). L'efficacité et la tolérance de Cimzia ont été évaluées par rapport à étanercept dans l'étude CIMPACT.

Dans les études CIMPASI-1 et CIMPASI-2, les co-critères primaires d'efficacité étaient le taux de répondeurs PASI 75 et le pourcentage de patients présentant un score PGA « blanchi » ou « quasiment blanchi » (avec une diminution d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion) à la Semaine 16. Dans l'étude CIMPACT, le critère primaire était le taux de répondeurs PASI 75 à la Semaine 12. Les taux de répondeurs PASI 75 et PGA à la semaine 16 étaient des critères secondaires. Le taux de répondeurs PASI 90 à la Semaine 16 était un critère secondaire dans les 3 études.

234 patients et 227 patients ont été évalués dans les études CIMPASI-1 et CIMPASI-2, respectivement. Dans les deux études, les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo ou Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines (après une dose de charge de Cimzia de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4) ou Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines. À la semaine 16, les patients randomisés dans les bras Cimzia et répondeurs PASI 50 ont continué à recevoir Cimzia jusqu'à la Semaine 48 à la même dose randomisée. Les patients qui avaient été initialement randomisés dans le bras placebo et qui avaient obtenu une réponse PASI 50, mais pas une réponse PASI 75 à la Semaine 16 ont reçu Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines (avec une dose de charge de Cimzia de 400 mg aux semaines 16, 18, et 20). Les patients qui présentaient une réponse inadéquate à la Semaine 16 (non-répondeurs PASI 50) étaient éligibles à recevoir Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines en ouvert jusqu'à un maximum de 128 semaines.

559 patients ont été évalués dans l'étude CIMPACT. Les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo ou Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines (après une dose de charge de Cimzia de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4) ou Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la Semaine 16, ou étanercept 50 mg deux fois par semaine jusqu'à la Semaine 12. Les patients qui avaient été initialement randomisés dans le bras Cimzia et répondeurs PASI 75 à la semaine 16 ont été de nouveau randomisés en fonction de leur schéma posologique initial. Les patients sous Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines ont été de nouveau randomisés dans le bras Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, ou le bras Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines ou le bras placebo. Les patients sous Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines ont été de nouveau randomisés dans le bras Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines, ou le bras Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, ou dans le bras placebo. L'étude était en double aveugle contrôlée *versus* placebo jusqu'à la Semaine 48. Tous les sujets non-répondeurs PASI 75 à la semaine 16 ont intégré un bras d'échappement et ont reçu Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines en ouvert jusqu'à un maximum de 128 semaines.

Dans les trois études, la période d'entretien en aveugle de 48 semaines a été suivie d'une période de traitement en ouvert de 96 semaines pour les patients qui avaient obtenu une réponse PASI 50 à la Semaine 48. Tous ces patients, y compris ceux recevant 400 mg de Cimzia toutes les 2 semaines, ont débuté la période en ouvert à la posologie de 200 mg de Cimzia toutes les 2 semaines.

Les patients étaient principalement des hommes (64 %) et des Caucasiens (94 %), avec un âge moyen de 45,7 ans (18 à 80 ans) ; parmi ceux-ci, 7,2% avaient ≥ 65 ans. Parmi les 850 patients randomisés pour recevoir le placebo ou Cimzia dans ces études contrôlées *versus* placebo, 29 % étaient naïfs de traitement systémique antérieur pour le traitement d'un psoriasis. 47 % avaient reçu une photothérapie ou une chimiothérapie antérieure et 30 % avaient reçu un traitement biologique antérieur pour le traitement d'un psoriasis. Parmi ces 850 patients, 14 % avaient reçu au moins un anti-TNF, 13 % avaient reçu un anti-IL-17 et 5 % avaient reçu un anti-IL-12/23. Dix-huit pourcent (18 %) des patients ont rapporté des antécédents de rhumatisme psoriasique à l'inclusion. Le score PASI moyen à l'inclusion était de 20 et variait entre 12 et 69. Le score PGA à l'inclusion était modéré (70 %) à sévère (30 %). La BSA moyenne à l'inclusion était de 25 % et variait entre 10 % et 96 %.

Réponse clinique aux Semaines 16 et 48

Les principaux résultats des études CIMPASI-1 et CIMPASI-2 sont présentés dans le Tableau 12.

Tableau 12 Réponse clinique dans les études CIMPASI-1 et CIMPASI-2 à la semaine 16 et à la semaine 48

	Semaine 16			Semaine 48	
CIMPASI-1					
	Placebo N=51	Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines a) N=95	Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines N=88	Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines N=95	Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines N=88
PGA blanchi ou quasiment blanchi ^{b)}	4,2 %	47,0 %*	57,9 %*	52,7 %	69,5 %
PASI 75	6,5 %	66,5 %*	75,8 %*	67,2 %	87,1 %
PASI 90	0,4 %	35,8 %*	43,6 %*	42,8 %	60,2 %
CIMPASI-2					
	Placebo N=49	Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines ^{a)} N=91	Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines N=87	Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines N= 91	Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines N= 87
PGA blanchi ou quasiment blanchi ^{b)}	2,0 %	66,8 %*	71,6 %*	72,6 %	66,6 %
PASI 75	11,6 %	81,4 %*	82,6 %*	78,7 %	81,3 %
PASI 90	4,5 %	52,6 %*	55,4 %*	59,6 %	62,0 %

^{a)} Cimzia 200 mg administré toutes les 2 semaines précédé d'une dose de charge de 400 mg aux Semaines 0, 2, 4.

^{b)} Échelle PGA de 1 à 5. L'atteinte du critère « blanchi » (0) ou « quasiment blanchi » (1) était définie par l'absence de signes de psoriasis ou une coloration des lésions normale à rose, l'absence d'épaississement de la plaque et une desquamation absente ou minime.

* Cimzia vs placebo : $p < 0,0001$.

Les taux de répondeurs et les valeurs p pour les scores PASI et PGA ont été calculés à l'aide d'un modèle de régression logistique dans lequel les données manquantes ont été imputées à l'aide d'une imputation multiple avec la méthode MCMC. Les sujets ayant échappé ou été sortis de l'étude (sur la base d'une non atteinte de réponse PASI 50) ont été considérés comme des non-répondeurs à la Semaine 48.

Les résultats sont issus de l'ensemble randomisé.

Les principaux résultats de l'étude CIMPACT sont présentés dans le Tableau 13.

Tableau 13 Réponse clinique dans l'étude CIMPACT à la semaine 12 et à la semaine 16

	Semaine 12				Semaine 16		
	Placebo N=57	Cimzia 20 0 mg toutes les 2 semaines ^{a)} N=165	Cimzia 40 0 mg toutes les 2 semaines N=167	Etanercept 50 mg 2 fois par semaine N = 170	Placebo N=57	Cimzia 20 0 mg toutes les 2 semaines N=165	Cimzia 40 0 mg toutes les 2 semaines N=167
PASI 75	5 %	61,3 %* [§]	66,7 %* ^{§§}	53,3%	3,8 %	68,2 %*	74,7 %*
PASI 90	0,2 %	31,2 %*	34,0 %*	27,1%	0,3 %	39,8 %*	49,1 %*
PGA blanchi ou quasiment blanchi ^{b)}	1,9 %	39,8 %**	50,3 %*	39,2%	3,4 %	48,3 %*	58,4 %*

^{a)} Cimzia 200 mg administré toutes les 2 semaines précédé d'une dose de charge de 400 mg aux Semaines 0, 2, 4.

b) Échelle PGA de 1 à 5. L'atteinte du critère « blanchi » (0) ou « quasiment blanchi » (1) était définie par l'absence de signes de psoriasis ou une coloration des lésions normale à rose, l'absence d'épaississement de la plaque et une desquamation absente ou minime.

* Cimzia vs placebo : $p < 0,0001$.

§ Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines *versus* étanercept 50 mg deux fois par semaine a démontré une non-infériorité (la différence entre l'étanercept et Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines était de 8,0 %, IC à 95 % : -2,9, 18,9, avec une marge de non-infériorité préalablement définie de 10 %).

§§ Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines *versus* étanercept 50 mg deux fois par semaine a démontré une supériorité ($p < 0,05$).

** Cimzia vs Placebo $p < 0,001$. Taux de répondeurs et valeurs p basés sur un modèle de régression logistique.

Les données manquantes ont été imputées à l'aide d'une imputation multiple basée sur la méthode MCMC. Les résultats sont issus de l'ensemble randomisé.

Dans les 3 études, le taux de répondeurs PASI 75 du bras Cimzia était significativement supérieur à celui du bras placebo à partir de la Semaine 4.

Les deux doses de Cimzia ont démontré une efficacité par rapport au placebo, quels que soient l'âge, le sexe, le poids corporel, l'IMC, l'antériorité du psoriasis, les antécédents de traitements systémiques et les antécédents de traitements biologiques.

Maintien de la réponse

Dans une analyse intégrée des études CIMPASI-1 et CIMPASI-2, parmi les patients qui étaient répondeurs PASI 75 à la Semaine 16 et qui avaient reçu Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines ($N = 134$ sur 175 sujets randomisés) ou Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines ($N = 132$ sur 186 sujets randomisés), le maintien de la réponse à la Semaine 48 était de 98,0 % et de 87,5 %, respectivement. Parmi les patients qui présentaient un score PGA blanchi ou quasiment blanchi à la Semaine 16 et qui avaient reçu Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines ($N = 103$ sur 175) ou Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines ($N = 95$ sur 186), le maintien de la réponse à la Semaine 48 était de 85,9 % et de 84,3 % respectivement.

Après 96 semaines supplémentaires de traitement en ouvert (Semaine 144), le maintien de la réponse a été évalué. Vingt-et-un pour cent de tous les sujets randomisés ont été perdus de vue avant la Semaine 144. Environ 27 % des sujets de l'étude ayant débuté le traitement en ouvert entre les Semaines 48 à 144 à une posologie de 200 mg de Cimzia toutes les 2 semaines ont vu leur dose augmentée à 400 mg de Cimzia toutes les 2 semaines afin de maintenir la réponse. Dans une analyse dans laquelle tous les patients ayant subi des échecs thérapeutiques ont été considérés comme non-répondeurs, le maintien de la réponse du groupe recevant 200 mg de Cimzia toutes les 2 semaines, après 96 semaines supplémentaires de traitement en ouvert, était respectivement de 84,5 % pour le PASI 75 pour les sujets de l'étude qui étaient répondeurs à la Semaine 16 et de 78,4 % pour le PGA blanchi ou quasiment blanchi. Le maintien de la réponse du groupe recevant 400 mg de Cimzia toutes les 2 semaines, ayant intégré la période en ouvert à la posologie de 200 mg de Cimzia toutes les 2 semaines, était de 84,7 % pour le PASI 75 pour les sujets de l'étude qui étaient répondeurs à la Semaine 16 et de 73,1 % pour le PGA blanchi ou quasiment blanchi.

Ces taux de réponse étaient calculés sur un modèle de régression logistique dans lequel les données manquantes ont été imputées sur 48 ou 144 semaines à l'aide d'une imputation multiple (méthode MCMC) associée à une imputation des non-répondeurs (NRI) pour les échecs au traitement.

Dans l'étude CIMPACT, parmi les répondeurs PASI 75 à la Semaine 16 qui avaient reçu Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines et qui avaient été de nouveau randomisés dans le bras Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines, ou le bras Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, ou le bras placebo, le pourcentage de répondeurs PASI 75 à la Semaine 48 était supérieur dans les groupes Cimzia à celui du groupe placebo (98,0 %, 80,0 %, et 36,0 %, respectivement). Parmi les répondeurs PASI 75 à la Semaine 16 qui avaient reçu Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et qui avaient été de nouveau randomisés dans le bras Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines, ou le bras Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, ou le bras placebo, le pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 48 était

également supérieur dans les groupes Cimzia à celui du groupe placebo (88,6 %, 79,5 %, et 45,5 %, respectivement). L'imputation des non-répondeurs a été utilisée pour les données manquantes.

Qualité de vie / Résultats rapportés par les patients

Des améliorations statistiquement significatives à la Semaine 16 (CIMPASI-1 et CIMPASI-2) du DLQI (indice dermatologique de qualité de vie, *Dermatology Life Quality Index*) Cimzia *versus* placebo ont été démontrées par rapport à l'inclusion. Les diminutions moyennes (améliorations) du DLQI par rapport à l'inclusion variaient de -8,9 à -11,1 avec Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, de -9,6 à -10,0 avec Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines, *versus* -2,9 à -3,3 pour le placebo à la Semaine 16.

De plus, à la Semaine 16, le traitement par Cimzia était associé à une plus grande proportion de patients ayant obtenu un score DLQI de 0 ou 1 (Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines, 45,5 % et 50,6 % respectivement ; Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, 47,4 % et 46,2 % respectivement, *versus* placebo, 5,9 % et 8,2 % respectivement).

Les améliorations du score DLQI étaient maintenues ou légèrement réduites jusqu'à la Semaine 144.

Les patients traités par Cimzia ont rapporté des améliorations plus importantes par rapport au placebo dans l'échelle HADS-D (échelle d'anxiété et de dépression à l'hôpital - dimension dépressive, *Hospital Anxiety and Depression Scale*).

Immunogénicité

Les données ci-dessous tiennent compte du pourcentage de patients dont les résultats de test ont été considérés comme positifs pour les anticorps anti-certolizumab pegol dosés par technique ELISA et ultérieurement par une méthode plus sensible, et dépendent fortement de la sensibilité et la spécificité du dosage. L'incidence observée de la positivité des anticorps (comprenant l'anticorps neutralisant) lors d'un dosage, peut être influencée par plusieurs facteurs, tels que la sensibilité et la spécificité du dosage, la méthodologie de dosage, la manipulation des échantillons, l'heure du prélèvement des échantillons, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. C'est pourquoi, la comparaison du taux d'anticorps anti-certolizumab pegol dans les études décrites ci-dessous avec le taux d'anticorps dans d'autres études ou avec d'autres produits peut s'avérer trompeuse.

Polyarthrite rhumatoïde

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

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

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

Rhumatisme psoriasique

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

Durant toute la période de l'étude (jusqu'à 4 ans d'exposition), le pourcentage total de patients chez lesquels des anticorps anti-Cimzia ont été détectés au moins une fois a été de 17,3 % (8,7 % chez lesquels les anticorps n'ont pas été détectés à chaque dosage et 8,7 % chez lesquels ils étaient détectés à chaque dosage). Le pourcentage total de patients étant anticorps positifs avec une réduction permanente de la concentration plasmatique du médicament a été estimé à 11,5 %.

Psoriasis en plaques

Dans les études de phase III contrôlées *versus* placebo et *versus* comparateur actif, les pourcentages de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables au moins une fois jusqu'à la Semaine 48 étaient de 8,3 % (22/265) et de 19,2 % (54/281) pour Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, respectivement. Dans les études CIMPASI-1 et CIMPASI-2, 60 patients présentaient des anticorps anti-Cimzia, dont 27 étaient évaluable pour les anticorps neutralisants et testés positifs. L'apparition d'anticorps anti-Cimzia au cours de la période de traitement en ouvert a été observée chez 2,8 % (19/668) des patients. La formation d'anticorps a été associée à une baisse de la concentration plasmatique en médicament et chez certains patients, à une efficacité réduite.

Spondyloarthrite axiale

AS001

Le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion avant la semaine 24 était de 4,4 % dans l'étude de phase III AS001 contrôlée *versus* placebo chez des patients ayant une spondyloarthrite axiale (sous-populations de spondylarthrite ankylosante et de spondyloarthrite axiale non radiographique). La formation d'anticorps était associée à une baisse de la concentration plasmatique du médicament.

Durant toute la période de l'étude (jusqu'à 192 semaines), le pourcentage total de patients chez lesquels des anticorps anti-Cimzia ont été détectés au moins une fois était de 9,6 % (4,8 % chez lesquels les anticorps n'ont pas été détectés à chaque dosage et 4,8 % chez lesquels ils étaient détectés à chaque dosage). Le pourcentage total de patients positifs pour les anticorps avec une réduction permanente de la concentration plasmatique du médicament était estimé à 6,8 %.

AS0006 et C-OPTIMISE

Un dosage plus sensible et tolérant au médicament a été utilisé pour la première fois dans l'étude AS0006 (et ultérieurement dans l'étude C-OPTIMISE), donnant lieu à une plus grande proportion d'échantillons présentant des anticorps anti-Cimzia mesurables, et par conséquent un taux supérieur de patients classés comme positifs pour les anticorps. Dans AS0006, l'incidence globale des patients qui étaient positifs pour les anticorps anti-Cimzia était de 97 % (248/255 patients) après une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Seuls les titres les plus élevés étaient associés à des taux plasmatiques réduits de Cimzia, cependant aucun impact sur l'efficacité n'a été observé. Des résultats similaires en relation avec les anticorps anti-Cimzia ont été observés dans C-OPTIMISE. Les résultats de C-OPTIMISE indiquaient également qu'une réduction de la dose de Cimzia à 200 mg toutes les 4 semaines ne changeait pas les résultats en termes d'immunogénicité.

Environ 22 % (54/248) des patients dans AS0006 qui étaient positifs pour les anticorps anti-Cimzia à tout moment, présentaient des anticorps qui ont été classés comme neutralisants. Le statut neutralisant des anticorps dans C-OPTIMISE n'a pas été évalué.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les concentrations plasmatiques de certolizumab pegol ont généralement été proportionnelles à la dose. La pharmacocinétique observée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de psoriasis correspondait à celle observée chez les sujets sains.

Absorption

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

Distribution

Le volume apparent de distribution (Vd/F) a été estimé à 8,01 L lors d'une analyse pharmacocinétique de population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et à 4,71 L lors d'une analyse pharmacocinétique de patients atteints de psoriasis en plaques.

Métabolisme et élimination

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

Après administration sous-cutanée, la clairance a été estimée à 21,0 mL/h lors d'une analyse pharmacocinétique de population atteinte de polyarthrite rhumatoïde, avec une variabilité interindividuelle de 30,8 % (CV) et une variabilité intra-individuelle de 22,0 %. La présence d'anticorps anti-certolizumab pegol, évalués par la technique ELISA précédente, a entraîné une augmentation de la clairance d'environ trois fois. Par rapport à une personne de 70 kg, un patient ayant une PR, a une clairance de 29 % inférieure et de 38 % supérieure, respectivement, pour un poids de 40 kg et 120 kg. Après administration sous-cutanée chez les patients atteints de psoriasis, la clairance était de 14 mL/h avec une variabilité inter-individuelle de 22,2 % (CV).

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

Populations particulières

Insuffisant rénal

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

Insuffisant hépatique

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

Patient âgé (≥ 65 ans)

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

dont le plus âgé avait 83 ans. Aucun effet de l'âge n'a été observé lors d'une analyse pharmacocinétique de patients adultes atteints de psoriasis en plaques.

Grossesse

Dans une étude clinique, 21 femmes ont reçu Cimzia à la dose d'entretien de 200 mg ou 400 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines, au cours de la grossesse et au moins pendant 13 semaines en post-partum (voir rubrique 4.6).

D'après un modèle de PK de population, l'exposition médiane systémique à Cimzia pour les schémas thérapeutiques étudiés était estimée comme étant 22 % (ASC) et 36 % (C_{min}) plus faible au cours de la grossesse (la diminution la plus importante étant observée au cours du troisième trimestre) que la valeur post-partum ou celle obtenue chez des femmes non enceintes.

Bien que les concentrations plasmatiques de certolizumab pegol aient été plus faibles pendant la grossesse par rapport aux concentrations post-partum, elles se trouvaient toujours dans l'intervalle des concentrations observées chez les patientes adultes non enceintes atteintes de psoriasis, de spondyloarthrite axiale, et de polyarthrite rhumatoïde.

Sexe

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

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

D'après les données des essais cliniques de phase II et de phase III menés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une relation exposition/réponse a été établie entre la concentration plasmatique moyenne du certolizumab pegol entre deux administrations (C_{moy}) et l'efficacité (définie par le taux de répondeurs ACR 20). La C_{moy} produisant la moitié de la probabilité maximale de réponse ACR 20 (CE50) a été de 17 µg/mL (IC 95 % : 10-23 µg/mL). De même, d'après les données des essais cliniques de phase III menés chez des patients atteints de psoriasis, une relation exposition/réponse a été établie entre la concentration plasmatique moyenne de certolizumab pegol et le score PASI avec une concentration CE90 de 11,1 µg/mL.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

Les études de distribution ont démontré que le passage transplacentaire ainsi que le passage dans le lait maternel du cTN3 PF sont négligeables. Le certolizumab pegol ne se lie pas au récepteur Fc néonatal humain (FcRn). Les données issues d'un modèle humain de transfert placentaire en circuit fermé ex

vivo suggèrent que le transfert au compartiment fœtal est faible ou négligeable. De plus, des expériences de transcytose médiée par le FcRn dans des cellules transfectées avec le FcRn humain ont mis en évidence un passage négligeable (voir rubrique 4.6).

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate de sodium
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Voir également la rubrique 6.4 pour la durée de conservation liée au stockage à température ambiante jusqu'à 25 °C maximum.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

Les seringues préremplies peuvent être conservées à température ambiante (jusqu'à 25 °C) sur une seule période de 10 jours au maximum et à l'abri de la lumière. Au terme de cette période, les seringues préremplies **doivent être utilisées ou jetées**.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie (verre de type I) d'un mL munie d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle), contenant 200 mg de certolizumab pegol. Le protecteur d'aiguille est en caoutchouc styrène-butadiène qui contient un dérivé du latex de caoutchouc naturel (voir rubrique 4.4).

Boîte de 2 seringues préremplies et 2 tampons alcoolisés.

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

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Des instructions détaillées pour la préparation et l'administration de Cimzia en seringue préremplie sont données dans la notice.

Ce médicament est à usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01 octobre 2009
Date du dernier renouvellement : 16 mai 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cimzia 200 mg solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 200 mg de certolizumab pegol dans un mL.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

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

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

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

Spondyloarthrite axiale

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

Spondylarthrite ankylosante (SA) (également appelée spondyloarthrite axiale radiographique)

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

Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA (également appelée spondyloarthrite axiale non radiographique)

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

Rhumatisme psoriasique

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

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

Psoriasis en plaques

Cimzia est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondyloarthrite axiale, psoriasis en plaques

Dose de charge

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

Dose d'entretien

Polyarthrite rhumatoïde

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

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

Spondyloarthrite axiale

Après la dose initiale, la dose d'entretien recommandée de Cimzia chez l'adulte ayant une spondyloarthrite axiale est de 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines. Après au moins un an de traitement par Cimzia, chez les patients présentant une rémission persistante, une dose d'entretien réduite de 200 mg toutes les quatre semaines peut être envisagée (voir rubrique 5.1).

Rhumatisme psoriasique

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

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

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

Psoriasis en plaques

Après la dose initiale, la dose d'entretien de Cimzia chez l'adulte ayant un psoriasis en plaques est de 200 mg toutes les 2 semaines. Une dose de 400 mg toutes les 2 semaines peut être envisagée chez les patients ayant une réponse insuffisante (voir rubrique 5.1).

Les données disponibles chez l'adulte ayant un psoriasis en plaques suggèrent qu'une réponse clinique est généralement obtenue en 16 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée avec attention chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été observé au cours des 16 premières semaines de traitement. Chez certains patients ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration ultérieure peut être observée en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines.

Oubli d'une dose

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

Populations particulières

Population pédiatrique (< 18 ans)

La sécurité et l'efficacité de Cimzia chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Cimzia ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Patient âgé (≥ 65 ans)

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

Insuffisant rénal et insuffisant hépatique

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

Mode d'administration

Le contenu total (1 mL) du stylo prérempli doit être injecté, par voie sous-cutanée uniquement. Les sites d'injection adaptés sont la cuisse ou l'abdomen.

Après une formation adaptée à la technique d'injection et avec un suivi médical adéquat, les patients peuvent s'auto-injecter Cimzia avec le stylo prérempli, si leur médecin le juge approprié. Le médecin et le patient doivent discuter du choix de la technique d'injection le plus approprié.

4.3 Contre-indications

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

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Infections

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

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

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

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

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

Tuberculose

Avant l'initiation du traitement par Cimzia, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche de tuberculose active ou inactive (latente). Ce bilan doit comprendre un interrogatoire médical complet avec recherche d'antécédents personnels de tuberculose, de contacts antérieurs éventuels avec des personnes atteintes de tuberculose active et d'exposition à des traitements immunosuppresseurs antérieurs et/ou en cours. Des tests de dépistage appropriés, tels qu'une intradermo-réaction à la tuberculine et une radiographie pulmonaire, devront être réalisés chez tous les patients (en tenant compte des recommandations nationales). Il est recommandé de reporter la date de réalisation de ces tests sur la Carte de Rappel du Patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test intradermique à la tuberculine peut donner des faux-négatifs, en particulier chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.

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

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

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

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

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

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

Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)

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

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

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

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

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

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

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

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

Cancers cutanés

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

Population pédiatrique

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

Depuis la commercialisation, de rares cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Cette forme rare de lymphome à lymphocytes T a une évolution très agressive et une issue généralement fatale. La majorité des cas rapportés avec les anti-

TNF sont survenus chez des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique. Presque tous ces patients avaient reçu un traitement immunosuppresseur par azathioprine et/ou 6-mercaptopurine de façon concomitante à un anti-TNF au moment du diagnostic ou avant celui-ci. Le risque de développement d'un lymphome hépatosplénique à lymphocytes T chez des patients traités par Cimzia ne peut être exclu.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

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

Insuffisance cardiaque congestive

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

Réactions hématologiques

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

Evènements neurologiques

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

Hypersensibilité

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

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

Sensibilité au latex

Le protecteur d'aiguille à l'intérieur du capuchon amovible du stylo prérempli Cimzia contient un dérivé de latex de caoutchouc naturel (voir rubrique 6.5). Un contact avec du latex de caoutchouc naturel peut provoquer des réactions allergiques graves chez les personnes sensibles au latex. Jusqu'à présent, la présence de protéine de latex antigénique n'a pas été détectée dans le capuchon amovible de l'aiguille du stylo prérempli Cimzia. Néanmoins, un risque potentiel de réactions d'hypersensibilité ne peut pas être complètement exclu chez les personnes sensibles au latex.

Immunosuppression

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

Processus auto-immuns

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

Vaccinations

Les patients traités par Cimzia peuvent être vaccinés, à l'exception des vaccins vivants. Il n'y a pas de données disponibles sur la réponse aux vaccins vivants ou sur la transmission secondaire d'infections par des vaccins vivants chez les patients recevant Cimzia. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Cimzia.

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

Utilisation concomitante avec d'autres substances biologiques

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

Chirurgie

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

Détermination du temps de céphaline activé (TCA)

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

Patients âgés

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

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

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

L'utilisation d'une contraception appropriée doit être envisagée chez les femmes en âge de procréer. Pour les femmes prévoyant une grossesse, il convient d'évaluer la nécessité clinique de poursuivre le traitement par Cimzia. Si la décision est prise d'éliminer Cimzia de l'organisme avant la conception, la contraception doit être maintenue pendant 5 mois après la dernière dose de Cimzia (voir rubrique 5.2).

Grossesse

Données chez la femme

Un grand nombre de grossesses (plus de 1 500 grossesses exposées à Cimzia au cours du premier trimestre) rapportées de manière prospective avec des issues de grossesses connues, n'a mis en évidence aucun effet malformatif ni de toxicité fœtale ou néonatale. Un recueil en continu des données se poursuit avec le signalement des cas de pharmacovigilance et un registre des grossesses.

Dans un registre des grossesses (étude OTIS), la proportion de malformations congénitales majeures chez les nourrissons nés vivants était de 15/132 (11,4 %) chez les femmes traitées par Cimzia au moins pendant le premier trimestre, et de 8/126 (6,3 %) chez les femmes atteintes des mêmes pathologies mais non traitées par Cimzia (risque relatif 1,85 ; IC à 95 % : 0,74 à 4,60). Une association similaire a été observée lorsque des femmes traitées par Cimzia étaient comparées à des femmes n'étant pas atteintes de pathologies compatibles avec les indications approuvées de Cimzia (proportion de 10/126 [7,9 %] et risque relatif 1,65 ; IC à 95 % : 0,75 à 3,64). Aucune tendance d'anomalies

majeures ou mineures n'a été identifiée. Il n'y avait pas de différences marquées entre le groupe traité par Cimzia et les deux groupes comparatifs en ce qui concerne les avortements spontanés, les infections graves ou opportunistes, les hospitalisations, les effets indésirables aux vaccins, chez les enfants qui ont été suivis jusqu'à l'âge de 5 ans. Aucun enfant mort-né ni aucune interruption de grossesse n'a été rapporté dans le bras Cimzia, alors que 2 enfants mort-nés et 3 interruptions de grossesse ont été rapportés dans le bras non exposé à Cimzia atteint des mêmes pathologies. L'interprétation des données peut être impactée par des limitations méthodologiques de l'étude, notamment la petite taille de l'échantillon et la conception d'étude non randomisée.

Dans une étude clinique menée sur 21 femmes recevant Cimzia pendant leur grossesse, les concentrations plasmatiques de certolizumab pegol se situaient dans l'intervalle des concentrations observées chez les patientes adultes non enceintes (voir rubrique 5.2).

Dans une étude clinique, 16 femmes ont été traitées par certolizumab pegol (200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines) pendant la grossesse. Les concentrations plasmatiques de certolizumab pegol mesurées chez 14 nourrissons à la naissance étaient inférieures à la limite de quantification (*Below the Limit of Quantification [BLQ]*) dans 13 échantillons ; la concentration de l'un des échantillons était de 0,042 µg/mL avec un ratio plasma nourrisson/mère à la naissance de 0,09 %. À la semaine 4 et à la semaine 8, toutes les concentrations chez les nourrissons étaient BLQ. La signification clinique des faibles concentrations de certolizumab pegol chez les nourrissons est inconnue. Il est recommandé d'attendre au moins 5 mois après la dernière administration de Cimzia chez la mère pendant la grossesse avant l'administration de vaccins vivants ou vivants atténués (p. ex. vaccin BCG), à moins que le bénéfice de la vaccination ne l'emporte clairement sur le risque théorique d'une administration de vaccins vivants ou vivants atténués chez les nourrissons.

Données chez l'animal

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

Les études précliniques suggèrent que le taux de transfert placentaire d'un homologue Fab-fragment du certolizumab pegol (sans fragment Fc) est faible ou négligeable (voir rubrique 5.3).

Cimzia doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Allaitement

Cimzia peut être utilisé pendant l'allaitement.

Dans une étude clinique menée chez 17 femmes allaitantes traitées par Cimzia, un transfert minimal de certolizumab pegol du plasma dans le lait maternel a été observé. Le pourcentage de la dose maternelle de certolizumab pegol ayant atteint un nourrisson au cours de 24 heures a été estimé entre 0,04 % à 0,30 %. Par ailleurs, puisque le certolizumab pegol est une protéine qui se dégrade dans le tractus gastro-intestinal après administration orale, une très faible biodisponibilité absolue est attendue chez le nourrisson allaité.

Fertilité

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

Lors d'un essai clinique évaluant les effets du certolizumab pegol sur la qualité du sperme, 20 hommes adultes volontaires sains ont été randomisés pour recevoir une dose unique de 400 mg de certolizumab

pegol par voie sous-cutanée ou un placebo. Pendant la période de suivi de 14 semaines, aucun effet du traitement par certolizumab pegol n'a été observé sur la qualité du sperme par rapport au placebo.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Polyarthrite rhumatoïde

Cimzia a été étudié chez 4 049 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, dans des études contrôlées et en ouvert d'une durée maximale de 92 mois.

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

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

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

Spondyloarthrite axiale

Cimzia a été initialement étudié chez 325 patients ayant une spondyloarthrite axiale active (y compris une spondylarthrite ankylosante ou une spondyloarthrite axiale non radiographique) dans l'étude clinique AS001 avec une durée maximale de suivi de 4 ans. L'étude comprenait une phase contrôlée *versus* placebo de 24 semaines suivie d'une période de 24 semaines en simple aveugle pour la dose et une période d'extension en ouvert de 156 semaines. Cimzia a ensuite été étudié chez 317 patients ayant une spondyloarthrite axiale non radiographique dans une étude contrôlée *versus* placebo pendant 52 semaines (AS0006). Cimzia a également été étudié chez des patients atteints de spondyloarthrite axiale (incluant la spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale non radiographique) dans une étude clinique d'une durée maximale de 96 semaines, qui comprenait une phase d'induction de 48 semaines en ouvert (N = 736) suivie par une phase de 48 semaines contrôlée *versus* placebo (N = 313) pour les patients en rémission persistante (C-OPTIMISE). Cimzia a également été étudié dans une étude en ouvert de 96 semaines, menée chez 89 patients atteints d'axSpA et présentant des antécédents de poussées d'uvéites documentées. Dans l'ensemble des 4 études, le profil de tolérance de ces patients a été cohérent avec le profil de tolérance observé dans la polyarthrite rhumatoïde et lors de l'utilisation antérieure de Cimzia.

Rhumatisme psoriasique

Cimzia a été étudié chez 409 patients ayant un rhumatisme psoriasique dans l'étude clinique PsA001 avec une durée maximale de suivi de 4 ans. L'étude comprenait une phase contrôlée *versus* placebo de 24 semaines suivie d'une période de 24 semaines en simple aveugle pour la dose et une période d'extension en ouvert de 168 semaines. Le profil de tolérance chez les patients ayant un rhumatisme psoriasique traités par Cimzia a été cohérent avec le profil de tolérance observé dans la polyarthrite rhumatoïde et lors de l'utilisation antérieure de Cimzia.

Psoriasis en plaques

Cimzia a été étudié chez 1 112 patients ayant un psoriasis dans des études contrôlées et en ouvert avec une durée maximale de suivi de 3 ans. Au cours du programme de phase III, les périodes initiale et d'entretien ont été suivies par une période de traitement en ouvert de 96 semaines (voir rubrique 5.1). Le profil de tolérance à long terme de Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines est généralement similaire et cohérent avec l'expérience antérieure avec Cimzia.

Au cours des essais cliniques contrôlés jusqu'à la semaine 16, la proportion de patients ayant présenté des événements indésirables graves était de 3,5 % pour Cimzia et de 3,7 % pour le placebo.

La proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements indésirables dans les études cliniques contrôlées était de 1,5 % chez les patients traités par Cimzia et de 1,4 % chez les patients recevant le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés jusqu'à la semaine 16 ont été observés dans les classes de système d'organes « Infections et infestations », chez 6,1 % des patients traités par Cimzia et 7 % des patients recevant le placebo, « Troubles généraux et anomalies au site d'administration », chez 4,1 % des patients traités par Cimzia et 2,3 % des patients recevant le placebo et « Affections de la peau et du tissu sous-cutané », chez 3,5 % des patients traités par Cimzia et 2,8 % des patients recevant le placebo.

Tableau des effets indésirables

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

Tableau 1 Effets indésirables au cours des essais cliniques et après commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	infections bactériennes (incluant abcès), infections virales (incluant zona, infections à papillomavirus, à influenza virus)
	Peu fréquent	sepsis (incluant défaillance multiviscérale, choc septique), tuberculose (y compris tuberculose miliaire, disséminée et extra-pulmonaire), infections fongiques (incluant infections opportunistes)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	Peu fréquent	cancers du sang et du système lymphatique (incluant lymphome et leucémie), tumeurs solides, carcinomes cutanés hors mélanomes, lésions pré-cancéreuses (incluant leucoplasie orale, nævus mélanocytaire), tumeurs bénignes et kystes (incluant papillome cutané)
	Rare	tumeur gastro-intestinale, mélanome
	Indéterminée	carcinome à cellules de Merkel*, sarcome de Kaposi
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	troubles des éosinophiles, leucopénie (incluant neutropénie, lymphopénie)
	Peu fréquent	anémie, lymphadénopathie, thrombocytopénie, thrombocytose
	Rare	pancytopénie, splénomégalie, érythrocytose, anomalies morphologiques des globules blancs

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	vasculite, lupus érythémateux, hypersensibilité médicamenteuse (incluant choc anaphylactique), manifestations allergiques, auto-anticorps
	Rare	œdème angioneurotique, sarcoïdose, maladie sérique, panniculite (incluant érythème noueux), aggravation des symptômes de dermatomyosite**
Affections endocriniennes	Rare	affections de la thyroïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	déséquilibre électrolytique, dyslipidémie, troubles de l'appétit, modification du poids
	Rare	hémosidérose
Affections psychiatriques	Peu fréquent	anxiété et troubles de l'humeur (y compris symptômes associés)
	Rare	tentative de suicide, délire, altération mentale
Affections du système nerveux	Fréquent	céphalées (incluant migraine), anomalies sensorielles
	Peu fréquent	neuropathie périphérique, sensations vertigineuses, tremblements
	Rare	convulsion, inflammation des nerfs crâniens, altération de la coordination ou de l'équilibre
	Indéterminée	sclérose en plaques*, syndrome de Guillain-Barré*
Affections oculaires	Peu fréquent	troubles visuels (incluant baisse de la vision), inflammation oculaire et palpébrale, troubles de la sécrétion lacrymale
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	acouphènes, vertige
Affections cardiaques	Peu fréquent	cardiomyopathie (incluant insuffisance cardiaque), coronaropathie ischémique, arythmie (incluant fibrillation auriculaire), palpitations
	Rare	péricardite, bloc auriculo-ventriculaire
Affections vasculaires	Fréquent	hypertension
	Peu fréquent	hémorragie ou saignement (toute localisation), hypercoagulabilité (incluant thrombophlébite, embolie pulmonaire), syncope, œdème (incluant œdème périphérique, facial), ecchymoses (incluant hématome, pétéchies)
	Rare	accident vasculaire cérébral, artériosclérose, phénomène de Raynaud, livedo réticulaire, télangiectasie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	asthme et symptômes apparentés, épanchement et symptômes pleuraux, congestion et inflammation des voies respiratoires, toux
	Rare	pneumopathie interstitielle, pneumonie
Affections gastro-intestinales	Fréquent	nausées
	Peu fréquent	ascite, ulcération et perforation gastro-intestinale, inflammation du tractus digestif (toute localisation), stomatite, dyspepsie, distension abdominale, sécheresse oropharyngée
	Rare	odynophagie, hypermotilité
Affections hépatobiliaires	Fréquent	hépatite (incluant élévation des enzymes hépatiques)
	Peu fréquent	hépatopathie (incluant cirrhose), cholestase, hyperbilirubinémie
	Rare	cholélithiasie

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	éruption
	Peu fréquent	alopécie, nouvelle poussée ou aggravation de psoriasis (incluant psoriasis palmoplantaire pustuleux) et manifestations apparentées, dermatite et eczéma, affection des glandes sudoripares, ulcère cutané, photosensibilité, acné, décoloration de la peau, sécheresse de la peau, des ongles et affections du lit unguéal
	Rare	exfoliation et desquamation cutanées, affections bulleuses, anomalie de la texture des cheveux, syndrome de Stevens-Johnson**, érythème polymorphe**, réactions lichénoïdes
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	troubles musculaires, élévation de la créatine phosphokinase sérique
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	insuffisance rénale, hématurie, symptômes vésicaux et urétraux
	Rare	néphropathie (incluant néphrite)
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	troubles du cycle menstruel et saignements utérins (incluant aménorrhée), symptômes mammaires
	Rare	troubles de la fonction sexuelle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	pyrexie, douleur (toute localisation), asthénie, prurit (toute localisation), réactions au site d'injection
	Peu fréquent	frissons, syndrome pseudo-grippal, altération de la perception de la température, sueurs nocturnes, bouffées vasomotrices
	Rare	fistule (toute localisation)
Investigations	Peu fréquent	élévation des phosphatases alcalines sériques, allongement du temps de coagulation
	Rare	hyperuricémie
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	lésions cutanées, retard à la cicatrisation

* Ces événements ont été associés à la classe des anti-TNF, cependant, leur incidence avec le certolizumab pegol est inconnue.

** Ces événements ont été associés à la classe des anti-TNF.

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

Description d'effets indésirables sélectionnés

Infections

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

Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo dans la polyarthrite rhumatoïde, il y a eu plus de nouveaux cas d'infections graves dans les groupes de traitement par Cimzia (0,07 par patient-année ; toutes doses confondues) que dans les groupes placebo (0,02 par patient-année). Les infections graves les plus fréquentes incluaient des pneumonies et des tuberculoses. Les infections graves incluaient également des infections opportunistes invasives (par ex. : pneumocystose, œsophagite fongique,

nocardiose et zona disséminé). Il n'y a pas de preuve d'une augmentation du risque d'infections en cas d'exposition prolongée dans le temps (voir rubrique 4.4).

Le taux d'incidence des nouveaux cas d'infection dans les essais cliniques contrôlés *versus* placebo dans le psoriasis était de 1,37 par patient-année pour tous les patients traités par Cimzia et de 1,59 par patient-année pour les patients recevant le placebo. Les infections étaient essentiellement des infections des voies respiratoires supérieures et des infections virales (notamment des infections par le virus de l'herpès). L'incidence des infections graves était de 0,02 par patient-année chez les patients traités par Cimzia. Aucune infection grave n'a été rapportée chez les patients recevant le placebo. Il n'y a pas de preuve d'une augmentation du risque d'infections en cas d'exposition prolongée dans le temps.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

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

En dehors des cancers de la peau non-mélanomes, 11 cancers, dont 1 cas de lymphome, ont été observés lors des études cliniques de Cimzia dans le psoriasis au cours desquelles 1 112 patients au total ont été traités, représentant 2 300 patients-année.

Processus auto-immuns

Au cours des études pivots dans la polyarthrite rhumatoïde, parmi les sujets qui étaient AAN négatifs à l'inclusion, 16,7 % de ceux traités par Cimzia et 12,0 % des patients sous placebo sont devenus AAN positifs. Parmi les sujets anticorps anti-ADNdb négatifs à l'inclusion, 2,2 % de ceux traités par Cimzia et 1,0 % des patients sous placebo, sont devenus anticorps anti-ADNdb positifs. Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo et des études d'extension en ouvert dans la polyarthrite rhumatoïde, des cas de syndrome lupique ont été rapportés peu fréquemment. De rares cas de maladies à médiation immunitaire ont été rapportés ; leur imputabilité au traitement par Cimzia n'est pas connue. L'impact du traitement à long terme par Cimzia sur le développement de maladies auto-immunes n'est pas connu.

Réactions au site d'injection

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

Élévation de la créatine phosphokinase

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), Code ATC : L04AB05

Mécanisme d'action

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

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

Cimzia ne contient pas la région du fragment cristallisable (Fc), normalement présente dans un anticorps complet. C'est pourquoi, *in vitro*, il ne fixe pas le complément et ne provoque pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps. Il n'induit, *in vitro*, ni apoptose des monocytes ou des lymphocytes du sang périphérique humain, ni dégranulation des neutrophiles. Cimzia ne se lie pas au facteur rhumatoïde (FR, un auto-anticorps qui interagit avec la région Fc des IgG), ne forme pas de complexes immuns avec le FR et n'est pas soumis, *in vitro*, à une élimination dépendante du FR par les macrophages.

Efficacité clinique

Polyarthrite rhumatoïde

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

L'efficacité et la sécurité de Cimzia ont été évaluées chez des patients adultes, naïfs de DMARDs, ayant une PR active lors d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (C-EARLY). Dans cette étude, les patients étaient âgés ≥ 18 ans, avaient ≥ 4 articulations gonflées et ≥ 4 articulations douloureuses et un diagnostic de PR active, modérée à sévère et évolutive depuis moins d'1 an (tel que défini par les critères de classification de l'ACR / *European League Against Rheumatism* [EULAR] de 2010). A l'inclusion, la durée de la maladie depuis le diagnostic était en moyenne de 2,9 mois et les patients étaient naïfs de traitement par DMARDs (y compris MTX). Pour

les deux bras Cimzia et placebo, le MTX a été initié à la semaine 0 (10 mg/semaine), augmenté jusqu'à la dose maximale tolérée jusqu'à la semaine 8 (dose autorisée : min 15 mg/semaine, max 25 mg/semaine), et maintenu tout au long de l'étude (la dose moyenne de MTX après la semaine 8 pour les bras placebo et Cimzia était de 22,3 mg/semaine et 21,1 mg/semaine, respectivement).

Tableau 2 Description des essais cliniques

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

mTSS : score total de Sharp modifié

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

Signes et symptômes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Population totale d'analyse, imputation des non-répondeurs pour les valeurs manquantes.

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

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

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

Réponse radiographique

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

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

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

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

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

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

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

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

Population radiographique, extrapolation linéaire.

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

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

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

Capacité fonctionnelle et qualité de vie

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

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

Etude clinique DoseFlex

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

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

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

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

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

N/A : Non Applicable

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

Spondyloarthrite axiale (sous-populations de spondyloarthrite axiale non radiographique et de spondylarthrite ankylosante)

AS001

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

La période de l'étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo de 24 semaines a été suivie d'une période de 24 semaines en simple aveugle pour la dose et d'une période d'extension en ouvert de 156 semaines. La durée maximale de l'étude était de 204 semaines. Tous les patients ont reçu Cimzia à la fois dans les périodes en simple aveugle pour la dose et de suivi en ouvert. Un total de 199 sujets (61,2 % des sujets randomisés) a terminé l'étude jusqu'à la Semaine 204.

Principaux résultats d'efficacité

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

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

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

Parmi les patients restant dans l'étude, les améliorations de tous les principaux résultats d'efficacité précités ont été maintenues jusqu'à la Semaine 204 dans la population totale ainsi que dans les sous-populations SA et nr-axSpA.

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

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

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

^(b) Population randomisée

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

^(d) Population totale d'analyse

ND = non disponible

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

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

Mobilité rachidienne

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

L'amélioration du score BASMI obtenue à la Semaine 24 a été maintenue jusqu'à la Semaine 204 pour les patients restés dans l'étude.

Capacité fonctionnelle et qualité de vie

Dans l'étude clinique AS001, les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative par rapport au placebo de leur capacité fonctionnelle évaluée par le BASFI et de la douleur évaluée par les scores de douleurs dorsales totales et nocturnes (échelle numérique). Les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative par rapport au placebo de la fatigue évaluée par l'item « fatigue » du BASDAI ainsi que de la qualité de vie liée à l'état de santé évaluée par l'échelle de qualité de vie spécifique de la spondylarthrite ankylosante (ASQoL) et par les scores résumés des

composantes physique et mentale et le score total du SF-36. Les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative de la productivité associée à l'axSpA, au travail et au domicile, mesurée par le questionnaire de productivité au travail (*Work Productivity Survey*) par rapport au placebo. Pour les patients restés dans l'étude, les améliorations de tous les résultats précités ont été en grande partie maintenues jusqu'à la Semaine 204.

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

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

Parmi les patients restant dans l'étude, qui avaient à la fois des valeurs à l'inclusion et à la semaine 204, l'inhibition des signes d'inflammation dans les articulations sacro-iliaques (n = 72) et dans le rachis (n = 82) a été en grande partie maintenue jusqu'à la Semaine 204 dans l'ensemble de la population de patients atteints de spondyloarthrite axiale comme dans les sous-populations SA et nr-axSpA.

C-OPTIMISE

L'efficacité et la sécurité de la réduction de dose et de l'arrêt du traitement chez des patients en rémission persistante ont été évaluées chez des patients adultes (âgés de 18 à 45 ans) atteints d'une axSpA active précoce (durée des symptômes inférieure à 5 ans), présentant un score ASDAS $\geq 2,1$ (et des critères d'inclusion de la maladie similaires à ceux de l'étude AS001) et une réponse insuffisante à au moins 2 AINS ou une intolérance ou contre-indication aux AINS. Les patients incluant les sous-populations SA et nr-axSpA ont été recrutés dans une phase d'induction en ouvert de 48 semaines (Partie A) au cours de laquelle ils ont tous reçu 3 doses de charge de Cimzia 400 mg aux Semaines 0, 2 et 4, suivies par Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines de la Semaine 6 à la Semaine 46.

Les patients qui ont atteint une rémission persistante (définie comme le fait d'avoir une maladie inactive [ASDAS < 1,3] sur une période d'au moins 12 semaines) et qui restaient en rémission à la Semaine 48, ont été randomisés dans la Partie B, et ont reçu Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines (N = 104), Cimzia 200 mg toutes les 4 semaines (réduction de dose, N = 105), ou le placebo (arrêt du traitement, N = 104) pendant 48 semaines.

Le critère primaire d'efficacité correspondait au pourcentage de patients qui n'ont pas présenté de poussée au cours de la Partie B.

Les patients qui ont présenté une poussée au cours de la Partie B, c'est-à-dire ayant un score ASDAS $\geq 2,1$ lors de 2 visites consécutives ou un score ASDAS $> 3,5$ lors de toute visite au cours de la Partie B, ont reçu un traitement de secours par Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines pendant au moins 12 semaines (avec une dose de charge de Cimzia 400 mg à la Semaine 0, 2 et 4 chez les patients traités par placebo).

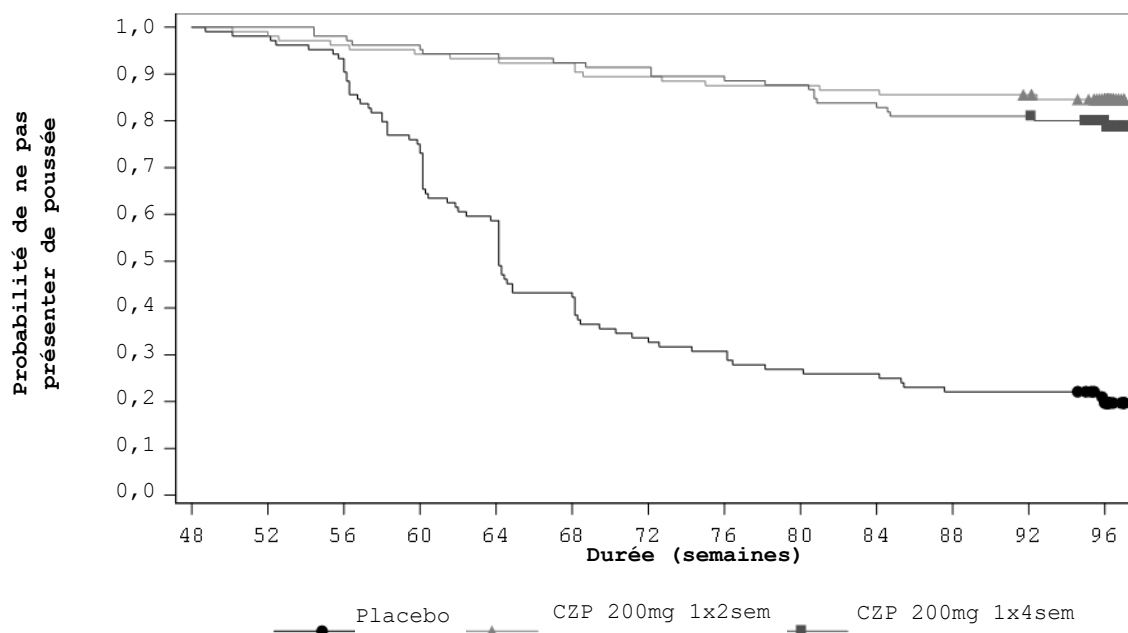
Réponse clinique

Le pourcentage de patients qui ont atteint une rémission persistante à la Semaine 48 dans la Partie A s'élevait à 43,9 % pour la population globale d'axSpA, et était similaire dans les sous-populations nr-axSpA (45,3 %) et SA (42,8 %).

Parmi les patients qui ont été randomisés dans la Partie B (N = 313), une proportion supérieure statistiquement significative (p < 0,001, NRI) de patients n'a pas présenté de poussée en poursuivant le traitement par Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines (83,7 %) ou Cimzia 200 mg toutes les 4 semaines (79,0 %) comparé au groupe en arrêt de traitement (20,2 %).

La différence dans le délai de survenue de poussée entre le groupe en arrêt de traitement et l'un ou l'autre des groupes de traitement par Cimzia, était statistiquement ($p < 0,001$ pour chaque comparaison) et cliniquement significative. Dans le groupe du placebo, les poussées ont commencé environ 8 semaines après l'arrêt de Cimzia, la majeure partie des poussées survenant dans les 24 semaines suivant l'arrêt du traitement (Figure 1).

Figure 1 Courbe Kaplan-Meier du délai d'apparition d'une poussée



L'imputation des non-répondeurs (NRI) a été utilisée; les résultats concernent l'Ensemble randomisé

Remarque: Le délai d'apparition d'une poussée a été défini comme la période commençant à la date de randomisation et se terminant à la date de la poussée. Pour les participants à l'étude qui n'ont pas eu de poussée, le délai d'apparition d'une poussée a été censuré à la date de la Visite de la Semaine 96.

Le diagramme de Kaplan-Meier a été tronqué à 97 semaines quand $< 5\%$ des participants demeuraient dans l'étude.

Les résultats pour la Partie B sont présentés dans le Tableau 9.

Tableau 9 Maintenance de la réponse clinique dans la Partie B à la Semaine 96

Critères d'évaluation	Placebo (retrait du traitement) N = 104	CIMZIA 200 mg toutes les 2 semaines N = 104	CIMZIA 200 mg toutes les 4 semaines N = 105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Visite d'inclusion de la Partie B (Semaine 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
Semaine 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Visite d'inclusion de la Partie B (Semaine 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
Semaine 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
Variation BASDAI par rapport à la Visite d'inclusion de la Partie B (Semaine 48), moyenne LS (ET)²			
Semaine 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
Variation ASDAS par rapport à la Visite d'inclusion de la Partie B (Semaine 48), moyenne LS (ET)²			
Semaine 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ L'imputation des non-répondeurs (NRI) a été utilisée ; les résultats concernent l'Ensemble randomisé

² Un modèle mixte avec des mesures répétées (MMRM) a été utilisé ; les résultats concernent l'Ensemble randomisé
ASDAS-MI = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score -Major Improvement (Score d'activité de la maladie de la spondylarthrite ankylosante – Amélioration majeure) ; ASAS : Assessment of Spondyloarthritis international Society (évaluation de la Spondyloarthritis International Society) ; ASAS40= critères de réponse ASAS40% ; ET = Erreur type ;

Remarque : l'amélioration majeure ASDAS est définie comme une réduction par rapport à l'Inclusion $\geq 2,0$.

Remarque : l'inclusion de la Partie A a été utilisée comme référence pour définir les variables d'amélioration clinique ASDAS et les variables ASAS

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

Inhibition de l'inflammation sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Dans la Partie B, les signes d'inflammation ont été évalués par IRM à la Semaine 48 et à la Semaine 96, et exprimés en variation par rapport à l'inclusion du score SIJ SPARCC et ASSpiMRI dans les modifications de Berlin. Les patients qui étaient en rémission persistante à la Semaine 48 ne présentaient pas d'inflammation ou une inflammation très faible, et aucune augmentation significative de l'inflammation n'a été observée à la Semaine 96, quel que soit leur groupe de traitement.

Nouveau traitement des patients présentant une poussée

Dans la Partie B, 70 % (73/104) des patients traités par placebo, 14 % (15/105) des patients traités par Cimzia 200 mg toutes les 4 semaines et 6,7 % (7/104) des patients traités par Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines ont présenté une poussée et ont ensuite été traités par Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines.

Parmi les 15 patients ayant présenté une poussée dans le groupe affecté à Cimzia 200 mg toutes les 4 semaines, tous les patients ont suivi un traitement de secours par Cimzia pendant 12 semaines, et avaient des données ASDAS disponibles, dont 12 (80 %) présentaient un score ASDAS de maladie faible ou inactive (c.-à-d., tout ASDAS < 2,1) après 12 semaines de reprise du traitement en ouvert.

Parmi les 73 patients ayant présenté une poussée dans le groupe affecté à l'arrêt du traitement, 71 patients ont suivi un traitement de secours par Cimzia pendant 12 semaines, et avaient des données ASDAS disponibles, dont 64 (90 %) présentaient un score ASDAS de maladie faible ou inactive (c.-à-d., tout ASDAS < 2,1) après 12 semaines de reprise du traitement en ouvert.

D'après les résultats de C-OPTIMISE, une réduction de dose chez les patients en rémission persistante après une année de traitement par Cimzia peut être envisagée (voir rubrique 4.2). L'arrêt du traitement par Cimzia est associé à un risque élevé de survenue de poussée.

Spondyloarthrite axiale non radiographique (nr-axSpA)

L'efficacité et la tolérance de Cimzia ont été évaluées lors d'une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo de 52 semaines (AS0006) chez 317 patients âgés ≥ 18 ans et atteints de spondyloarthrite axiale active survenue à l'âge adulte et de douleur dorsale depuis au moins 12 mois. Les patients devaient remplir les critères ASAS pour le diagnostic de nr-axSpA (sans tenir compte des antécédents familiaux et de la bonne réponse aux AINS) et présentaient des signes objectifs d'inflammation indiqués par des taux de protéine C réactive (CRP) supérieurs à la normale et/ou une sacro-iliite à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), indiquant une maladie inflammatoire [CRP positive ($> \text{LSN}$) et/ou IRM positive], mais sans signe radiographique définitif de lésions structurelles au niveau des articulations sacro-iliaques. Les patients avaient une maladie active définie par un score BASDAI ≥ 4 et une douleur rachidienne ≥ 4 sur une échelle numérique de 0 à 10. Les patients devaient avoir été intolérants ou avoir présenté une réponse inadéquate à au moins deux AINS. Les patients ont été traités par placebo ou par une dose de charge de Cimzia de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4, suivie par 200 mg de Cimzia toutes les 2 semaines. L'utilisation et l'ajustement de la dose du traitement standard (par ex. AINS, DMARD, corticoïdes, analgésiques) étaient autorisés à tout moment. La principale variable d'efficacité était l'amélioration majeure du score d'activité de la spondylarthrite ankylosante (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement, ASDAS-MI) à la semaine 52. La réponse ASDAS-MI était définie par une réduction du score ASDAS (amélioration) $\geq 2,0$ par rapport à la valeur de référence ou par l'obtention du score le plus faible possible. Le score ASAS 40 était un critère d'évaluation secondaire.

À l'inclusion, 37 % et 41 % des patients présentaient une activité de la maladie élevée (ASDAS $\geq 2,1, \leq 3,5$), et 62 % et 58 % des patients avaient une activité de la maladie très élevée (ASDAS $> 3,5$) dans le groupe CIMZIA et le groupe placebo, respectivement.

Réponse clinique

L'étude AS0006, réalisée chez des patients sans signes radiographiques d'inflammation dans les articulations SI, a confirmé l'effet précédemment démontré dans ce sous-groupe dans l'étude AS001. À la semaine 52, une proportion plus importante statistiquement significative de patients traités par Cimzia a obtenu une réponse ASDAS-MI par rapport aux patients traités par placebo. Les patients traités par Cimzia ont également présenté des améliorations par rapport au placebo dans de multiples critères composites de la mesure de l'activité de la spondyloarthrite axiale, y compris la CRP. Aux semaines 12 et 52, les réponses ASAS 40 étaient significativement plus importantes qu'avec le placebo. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 Réponses ASDAS-MI et ASAS 40 dans l'étude AS0006 (pourcentage de patients)

Paramètres	Placebo N = 158	Cimzia ^a 200 mg toutes les 2 semaines N = 159
ASDAS-MI Semaine 52	7 %	47 %*
ASAS 40 Semaine 12	11 %	48 %*
Semaine 52	16 %	57 %*

a Cimzia administré toutes les 2 semaines précédé par une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4.

* $p < 0,001$.

Tous les pourcentages reflètent la proportion de patients ayant répondu dans l'ensemble d'analyse complet.

À la semaine 52, le pourcentage de patients obtenant l'inactivité de la maladie au score ASDAS (ASDAS < 1,3) était de 36,4 % pour le groupe Cimzia par rapport à 11,8 % pour le groupe placebo.

À la semaine 52, les patients traités par Cimzia ont montré une amélioration cliniquement significative du score MASES par rapport au groupe placebo (variation moyenne des MC par rapport à l'inclusion: - 2,4 ; - 0,2, respectivement).

Rhumatisme psoriasique

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

La période de l'étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo de 24 semaines a été suivie d'une période de 24 semaines en simple aveugle pour la dose et d'une période d'extension en ouvert de 168 semaines. La durée maximale de l'étude était de 216 semaines. Tous les patients ont reçu Cimzia à la fois dans les périodes en simple aveugle et de suivi en ouvert. Un total de 264 patients (64,5 %) a terminé l'étude jusqu'à la Semaine 216.

Réponse ACR

Les patients traités par Cimzia ont présenté un taux de réponse ACR 20 significativement plus élevé à la semaine 12 et à la semaine 24 par rapport aux patients recevant le placebo ($p < 0,001$). Le pourcentage de répondeurs ACR 20 était cliniquement pertinent dans les groupes de traitement Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines par rapport au groupe placebo à chaque visite après l'inclusion jusqu'à la semaine 24 (valeur nominale de $p \leq 0,001$ à chaque visite). Les patients traités par Cimzia avaient également une amélioration significative des taux de réponse ACR 50 et 70. Aux semaines 12 et 24, une amélioration des paramètres caractéristiques de l'activité périphérique du rhumatisme psoriasique (tels que : nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses/sensibles, dactylite et enthésite) a été observée chez les patients traités par Cimzia (valeur nominale de $p < 0,01$).

Les principaux résultats d'efficacité de l'essai clinique PsA001 sont présentés dans le Tableau 11.

Tableau 11 Principaux résultats d'efficacité de l'étude clinique PsA001 (pourcentage de patients)

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

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

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

(c) Pour les patients ayant un psoriasis ≥ 3 % de la surface corporelle à l'inclusion

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

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

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

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

Parmi les 273 patients initialement randomisés pour recevoir Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines, 237 (86,8 %) recevaient toujours ce traitement à la semaine 48. Parmi les 138 patients randomisés à la Semaine 48 pour recevoir Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, 92, 68 et 48 ont obtenu une réponse ACR 20/50/70, respectivement. Parmi les 135 patients randomisés pour recevoir Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines, 89, 62 et 41 patients ont obtenu une réponse ACR 20/50/70, respectivement.

Parmi les patients restant dans l'étude, les taux de répondeurs ACR 20, 50 et 70 ont été maintenus jusqu'à la Semaine 216. Ce fut également le cas pour les autres critères de l'activité périphérique (tels que : nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses, dactylite et enthésite).

Réponse radiographique

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

jusqu'à la Semaine 48 dans la sous-population de patients à risque plus élevé de progression radiographique (patients ayant un mTSS > 6 à l'inclusion). L'inhibition de la progression radiographique a été maintenue jusqu'à la Semaine 216 pour les patients restés dans l'étude.

Capacité fonctionnelle et qualité de vie

Dans l'étude clinique PsA001, les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative, par rapport au placebo, de leurs capacités fonctionnelles évaluées par le questionnaire d'évaluation de l'état de santé – indice d'incapacité (HAQ-DI – *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*), de la douleur évaluée par le PAAP (*Patient Assessment of Arthritis Pain*) et de la fatigue évaluée par l'échelle d'évaluation de la fatigue (FAS – *Fatigue Assessment Scale*). Les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative de la qualité de vie liée à l'état de santé évaluée par l'échelle de qualité de vie spécifique du rhumatisme psoriasique (PsAQoL) et par les scores des composantes physique et mentale (*Physical and Mental Component*) du SF-36, ainsi que de la productivité associée au rhumatisme psoriasique, au travail et au domicile, mesurée par le questionnaire de productivité au travail (*Work Productivity Survey*), par rapport au placebo. Les améliorations de tous les résultats précités ont été maintenues jusqu'à la Semaine 216.

Psoriasis en plaques

L'efficacité et la tolérance de Cimzia ont été évaluées dans deux études contrôlées *versus* placebo (CIMPASI-1 et CIMPASI-2) et une étude contrôlée *versus* placebo et *versus* comparateur actif (CIMPACT) chez des patients âgés de ≥ 18 ans ayant du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère depuis au moins 6 mois. Les patients avaient un score PASI (indice d'étendue et de sévérité du psoriasis, *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 , une atteinte ≥ 10 % de la surface corporelle (BSA, *Body Surface Area*), un score PGA ≥ 3 (évaluation globale du médecin, *Physician Global Assessment*) et nécessitaient un traitement systémique et/ou une photothérapie et/ou une chimiothérapie. Les patients en échec « primaire » à tout traitement biologique antérieur (défini par l'absence de réponse au cours des 12 premières semaines de traitement) ont été exclus des études de phase III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 et CIMPACT). L'efficacité et la tolérance de Cimzia ont été évaluées par rapport à étanercept dans l'étude CIMPACT.

Dans les études CIMPASI-1 et CIMPASI-2, les co-critères primaires d'efficacité étaient le taux de répondeurs PASI 75 et le pourcentage de patients présentant un score PGA « blanchi » ou « quasiment blanchi » (avec une diminution d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion) à la Semaine 16. Dans l'étude CIMPACT, le critère primaire était le taux de répondeurs PASI 75 à la Semaine 12. Les taux de répondeurs PASI 75 et PGA à la semaine 16 étaient des critères secondaires. Le taux de répondeurs PASI 90 à la Semaine 16 était un critère secondaire dans les 3 études.

234 patients et 227 patients ont été évalués dans les études CIMPASI-1 et CIMPASI-2, respectivement. Dans les deux études, les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo ou Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines (après une dose de charge de Cimzia de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4) ou Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines. À la semaine 16, les patients randomisés dans les bras Cimzia et répondeurs PASI 50 ont continué à recevoir Cimzia jusqu'à la Semaine 48 à la même dose randomisée. Les patients qui avaient été initialement randomisés dans le bras placebo et qui avaient obtenu une réponse PASI 50, mais pas une réponse PASI 75 à la Semaine 16 ont reçu Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines (avec une dose de charge de Cimzia de 400 mg aux semaines 16, 18, et 20). Les patients qui présentaient une réponse inadéquate à la Semaine 16 (non-répondeurs PASI 50) étaient éligibles à recevoir Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines en ouvert jusqu'à un maximum de 128 semaines.

559 patients ont été évalués dans l'étude CIMPACT. Les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo ou Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines (après une dose de charge de Cimzia de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4) ou Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la Semaine 16, ou étanercept 50 mg deux fois par semaine jusqu'à la Semaine 12. Les patients qui avaient été initialement randomisés dans le bras Cimzia et répondeurs PASI 75 à la semaine 16 ont été de nouveau randomisés en fonction de leur schéma posologique initial. Les patients sous Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines ont été de nouveau randomisés dans le bras Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, ou le bras Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines ou le bras placebo. Les patients sous Cimzia 400 mg toutes

les 2 semaines ont été de nouveau randomisés dans le bras Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines, ou le bras Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, ou dans le bras placebo. L'étude était en double aveugle contrôlée *versus* placebo jusqu'à la Semaine 48. Tous les sujets non-répondeurs PASI 75 à la semaine 16 ont intégré un bras d'échappement et ont reçu Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines en ouvert jusqu'à un maximum de 128 semaines.

Dans les trois études, la période d'entretien en aveugle de 48 semaines a été suivie d'une période de traitement en ouvert de 96 semaines pour les patients qui avaient obtenu une réponse PASI 50 à la Semaine 48. Tous ces patients, y compris ceux recevant 400 mg de Cimzia toutes les 2 semaines, ont débuté la période en ouvert à la posologie de 200 mg de Cimzia toutes les 2 semaines.

Les patients étaient principalement des hommes (64 %) et des Caucasiens (94 %), avec un âge moyen de 45,7 ans (18 à 80 ans) ; parmi ceux-ci, 7,2 % avaient ≥ 65 ans. Parmi les 850 patients randomisés pour recevoir le placebo ou Cimzia dans ces études contrôlées *versus* placebo, 29 % étaient naïfs de traitement systémique antérieur pour le traitement d'un psoriasis. 47 % avaient reçu une photothérapie ou une chimiothérapie antérieure et 30 % avaient reçu un traitement biologique antérieur pour le traitement d'un psoriasis. Parmi ces 850 patients, 14 % avaient reçu au moins un anti-TNF, 13 % avaient reçu un anti-IL-17 et 5 % avaient reçu un anti-IL-12/23. Dix-huit pourcent (18 %) des patients ont rapporté des antécédents de rhumatisme psoriasique à l'inclusion. Le score PASI moyen à l'inclusion était de 20 et variait entre 12 et 69. Le score PGA à l'inclusion était modéré (70 %) à sévère (30 %). La BSA moyenne à l'inclusion était de 25 % et variait entre 10 % et 96 %.

Réponse clinique aux Semaines 16 et 48

Les principaux résultats des études CIMPASI-1 et CIMPASI-2 sont présentés dans le Tableau 12.

Tableau 12 Réponse clinique dans les études CIMPASI-1 et CIMPASI-2 à la semaine 16 et à la semaine 48

	la semaine 48				
	Semaine 16			Semaine 48	
CIMPASI-1					
	Placebo N=51	Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines a) N=95	Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines N=88	Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines N=95	Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines N=88
PGA blanchi ou quasiment blanchi ^{b)}	4,2 %	47,0 %*	57,9 %*	52,7 %	69,5 %
PASI 75	6,5 %	66,5 %*	75,8 %*	67,2 %	87,1 %
PASI 90	0,4 %	35,8 %*	43,6 %*	42,8 %	60,2 %
CIMPASI-2					
	Placebo N=49	Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines ^{a)} N=91	Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines N=87	Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines N= 91	Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines N= 87
PGA blanchi ou quasiment blanchi ^{b)}	2,0 %	66,8 %*	71,6 %*	72,6 %	66,6 %
PASI 75	11,6 %	81,4 %*	82,6 %*	78,7 %	81,3 %
PASI 90	4,5 %	52,6 %*	55,4 %*	59,6 %	62,0 %

^{a)} Cimzia 200 mg administré toutes les 2 semaines précédé d'une dose de charge de 400 mg aux Semaines 0, 2, 4.

^{b)} Échelle PGA de 1 à 5. L'atteinte du critère « blanchi » (0) ou « quasiment blanchi » (1) était définie par l'absence de signes de psoriasis ou une coloration des lésions normale à rose, l'absence d'épaississement de la plaque et une desquamation absente ou minime.

* Cimzia vs placebo : $p < 0,0001$.

Les taux de répondeurs et les valeurs p pour les scores PASI et PGA ont été calculés à l'aide d'un modèle de régression logistique dans lequel les données manquantes ont été imputées à l'aide d'une

imputation multiple avec la méthode MCMC. Les sujets ayant échappé ou été sortis de l'étude (sur la base d'une non atteinte de réponse PASI 50) ont été considérés comme des non-répondeurs à la Semaine 48.

Les résultats sont issus de l'ensemble randomisé.

Les principaux résultats de l'étude CIMPACT sont présentés dans le Tableau 13.

Tableau 13 Réponse clinique dans l'étude CIMPACT à la semaine 12 et à la semaine 16

	Semaine 12				Semaine 16		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines N=167	Etanercept 50 mg 2 fois par semaine N = 170	Placebo N=57	Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines N=165	Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines N=167
PASI 75	5 %	61,3 %*,§	66,7 %*,§§	53,3%	3,8 %	68,2 %*	74,7 %*
PASI 90	0,2 %	31,2 %*	34,0 %*	27,1%	0,3 %	39,8 %*	49,1 %*
PGA blanchi ou quasiment blanchi ^{b)}	1,9 %	39,8 %**	50,3 %*	39,2%	3,4 %	48,3 %*	58,4 %*

^{a)} Cimzia 200 mg administré toutes les 2 semaines précédé d'une dose de charge de 400 mg aux Semaines 0, 2, 4.

^{b)} Échelle PGA de 1 à 5. L'atteinte du critère « blanchi » (0) ou « quasiment blanchi » (1) était définie par l'absence de signes de psoriasis ou une coloration des lésions normale à rose, l'absence d'épaississement de la plaque et une desquamation absente ou minime.

* Cimzia vs placebo : $p < 0,0001$.

§ Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines *versus* étanercept 50 mg deux fois par semaine a démontré une non-infériorité (la différence entre l'étanercept et Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines était de 8,0 %, IC à 95% : -2,9, 18,9, avec une marge de non-infériorité préalablement définie de 10 %).

§§ Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines *versus* étanercept 50 mg deux fois par semaine a démontré une supériorité ($p < 0,05$).

** Cimzia vs Placebo $p < 0,001$. Taux de répondeurs et valeurs p basés sur un modèle de régression logistique.

Les données manquantes ont été imputées à l'aide d'une imputation multiple basée sur la méthode MCMC. Les résultats sont issus de l'ensemble randomisé.

Dans les 3 études, le taux de répondeurs PASI 75 du bras Cimzia était significativement supérieur à celui du bras placebo à partir de la Semaine 4.

Les deux doses de Cimzia ont démontré une efficacité par rapport au placebo, quels que soient l'âge, le sexe, le poids corporel, l'IMC, l'antériorité du psoriasis, les antécédents de traitements systémiques et les antécédents de traitements biologiques.

Maintien de la réponse

Dans une analyse intégrée des études CIMPASI-1 et CIMPASI-2, parmi les patients qui étaient répondeurs PASI 75 à la Semaine 16 et qui avaient reçu Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines (N = 134 sur 175 sujets randomisés) ou Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines (N = 132 sur 186 sujets randomisés), le maintien de la réponse à la Semaine 48 était de 98,0 % et de 87,5 %, respectivement. Parmi les patients qui présentaient un score PGA blanchi ou quasiment blanchi à la Semaine 16 et qui avaient reçu Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines (N = 103 sur 175) ou Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines (N = 95 sur 186), le maintien de la réponse à la Semaine 48 était de 85,9 % et de 84,3 % respectivement.

Après 96 semaines supplémentaires de traitement en ouvert (Semaine 144), le maintien de la réponse a été évalué. Vingt-et-un pour cent de tous les sujets randomisés ont été perdus de vue avant la Semaine 144. Environ 27 % des sujets de l'étude ayant débuté le traitement en ouvert entre les Semaines 48 à 144 à une posologie de 200 mg de Cimzia toutes les 2 semaines ont vu leur dose

augmentée à 400 mg de Cimzia toutes les 2 semaines afin de maintenir la réponse. Dans une analyse dans laquelle tous les patients ayant subi des échecs thérapeutiques ont été considérés comme non-répondeurs, le maintien de la réponse du groupe recevant 200 mg de Cimzia toutes les 2 semaines, après 96 semaines supplémentaires de traitement en ouvert, était respectivement de 84,5 % pour le PASI 75 pour les sujets de l'étude qui étaient répondeurs à la Semaine 16 et de 78,4 % pour le PGA blanchi ou quasiment blanchi. Le maintien de la réponse du groupe recevant 400 mg de Cimzia toutes les 2 semaines, ayant intégré la période en ouvert à la posologie de 200 mg de Cimzia toutes les 2 semaines, était de 84,7 % pour le PASI 75 pour les sujets de l'étude qui étaient répondeurs à la Semaine 16 et de 73,1 % pour le PGA blanchi ou quasiment blanchi.

Ces taux de réponse étaient calculés sur un modèle de régression logistique dans lequel les données manquantes ont été imputées sur 48 ou 144 semaines à l'aide d'une imputation multiple (méthode MCMC) associée à une imputation des non-répondeurs (NRI) pour les échecs au traitement.

Dans l'étude CIMPACT, parmi les répondeurs PASI 75 à la Semaine 16 qui avaient reçu Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines et qui avaient été de nouveau randomisés dans le bras Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines, ou le bras Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, ou le bras placebo, le pourcentage de répondeurs PASI 75 à la Semaine 48 était supérieur dans les groupes Cimzia à celui du groupe placebo (98,0 %, 80,0 %, et 36,0 %, respectivement). Parmi les répondeurs PASI 75 à la Semaine 16 qui avaient reçu Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et qui avaient été de nouveau randomisés dans le bras Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines, ou le bras Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, ou le bras placebo, le pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 48 était également supérieur dans les groupes Cimzia à celui du groupe placebo (88,6 %, 79,5 %, et 45,5 %, respectivement). L'imputation des non-répondeurs a été utilisée pour les données manquantes.

Qualité de vie / Résultats rapportés par les patients

Des améliorations statistiquement significatives à la Semaine 16 (CIMPASI-1 et CIMPASI-2) du DLQI (indice dermatologique de qualité de vie, *Dermatology Life Quality Index*) Cimzia versus placebo ont été démontrées par rapport à l'inclusion. Les diminutions moyennes (améliorations) du DLQI par rapport à l'inclusion variaient de -8,9 à -11,1 avec Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, de -9,6 à -10,0 avec Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines, versus -2,9 à -3,3 pour le placebo à la Semaine 16.

De plus, à la Semaine 16, le traitement par Cimzia était associé à une plus grande proportion de patients ayant obtenu un score DLQI de 0 ou 1 (Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines, 45,5 % et 50,6 % respectivement ; Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, 47,4 % et 46,2 % respectivement, versus placebo, 5,9 % et 8,2 % respectivement).

Les améliorations du score DLQI étaient maintenues ou légèrement réduites jusqu'à la Semaine 144.

Les patients traités par Cimzia ont rapporté des améliorations plus importantes par rapport au placebo dans l'échelle HADS-D (échelle d'anxiété et de dépression à l'hôpital - dimension dépressive, *Hospital Anxiety and Depression Scale*).

Immunogénicité

Les données ci-dessous tiennent compte du pourcentage de patients dont les résultats de test ont été considérés comme positifs pour les anticorps anti-certolizumab pegol dosés par technique ELISA et ultérieurement par une méthode plus sensible, et dépendent fortement de la sensibilité et la spécificité du dosage. L'incidence observée de la positivité des anticorps (comprenant l'anticorps neutralisant) lors d'un dosage, peut être influencée par plusieurs facteurs, tels que la sensibilité et la spécificité du dosage, la méthodologie de dosage, la manipulation des échantillons, l'heure du prélèvement des échantillons, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. C'est pourquoi, la comparaison du taux d'anticorps anti-certolizumab pegol dans les études décrites ci-dessous avec le taux d'anticorps dans d'autres études ou avec d'autres produits peut s'avérer trompeuse.

Polyarthrite rhumatoïde

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

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

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

Rhumatisme psoriasique

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

Durant toute la période de l'étude (jusqu'à 4 ans d'exposition), le pourcentage total de patients chez lesquels des anticorps anti-Cimzia ont été détectés au moins une fois a été de 17,3 % (8,7 % chez lesquels les anticorps n'ont pas été détectés à chaque dosage et 8,7 % chez lesquels ils étaient détectés à chaque dosage). Le pourcentage total de patients étant anticorps positifs avec une réduction permanente de la concentration plasmatique du médicament a été estimé à 11,5 %.

Psoriasis en plaques

Dans les études de phase III contrôlées *versus* placebo et *versus* comparateur actif, les pourcentages de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables au moins une fois jusqu'à la Semaine 48 étaient de 8,3 % (22/265) et de 19,2 % (54/281) pour Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, respectivement. Dans les études CIMPASI-1 et CIMPASI-2, 60 patients présentaient des anticorps anti-Cimzia, dont 27 étaient évaluable pour les anticorps neutralisants et testés positifs. L'apparition d'anticorps anti-Cimzia au cours de la période de traitement en ouvert a été observée chez 2,8 % (19/668) des patients. La formation d'anticorps a été associée à une baisse de la concentration plasmatique en médicament et chez certains patients, à une efficacité réduite.

Spondyloarthrite axiale

AS001

Le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion avant la semaine 24 était de 4,4 % dans l'étude de phase III AS001 contrôlée *versus* placebo chez des patients ayant une spondyloarthrite axiale (sous-populations de spondylarthrite ankylosante et de spondyloarthrite axiale non radiographique). La formation d'anticorps était associée à une baisse de la concentration plasmatique du médicament.

Durant toute la période de l'étude (jusqu'à 192 semaines), le pourcentage total de patients chez lesquels des anticorps anti-Cimzia ont été détectés au moins une fois était de 9,6 % (4,8 % chez lesquels les anticorps n'ont pas été détectés à chaque dosage et 4,8 % chez lesquels ils étaient détectés

à chaque dosage). Le pourcentage total de patients positifs pour les anticorps avec une réduction permanente de la concentration plasmatique du médicament était estimé à 6,8 %.

AS0006 et C-OPTIMISE

Un dosage plus sensible et tolérant au médicament a été utilisé pour la première fois dans l'étude AS0006 (et ultérieurement dans l'étude C-OPTIMISE), donnant lieu à une plus grande proportion d'échantillons présentant des anticorps anti-Cimzia mesurables, et par conséquent un taux supérieur de patients classés comme positifs pour les anticorps. Dans AS0006, l'incidence globale des patients qui étaient positifs pour les anticorps anti-Cimzia était de 97 % (248/255 patients) après une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Seuls les titres les plus élevés étaient associés à des taux plasmatiques réduits de Cimzia, cependant aucun impact sur l'efficacité n'a été observé. Des résultats similaires en relation avec les anticorps anti-Cimzia ont été observés dans C-OPTIMISE. Les résultats de C-OPTIMISE indiquaient également qu'une réduction de la dose de Cimzia à 200 mg toutes les 4 semaines ne changeait pas les résultats en termes d'immunogénicité.

Environ 22 % (54/248) des patients dans AS0006 qui étaient positifs pour les anticorps anti-Cimzia à tout moment, présentaient des anticorps qui ont été classés comme neutralisants. Le statut neutralisant des anticorps dans C-OPTIMISE n'a pas été évalué.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les concentrations plasmatiques de certolizumab pegol ont généralement été proportionnelles à la dose. La pharmacocinétique observée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de psoriasis correspondait à celle observée chez les sujets sains.

Absorption

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

Distribution

Le volume apparent de distribution (Vd/F) a été estimé à 8,01 L lors d'une analyse pharmacocinétique de population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et à 4,71 L lors d'une analyse pharmacocinétique de patients atteints de psoriasis en plaques.

Métabolisme et élimination

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

Après administration sous-cutanée, la clairance a été estimée à 21,0 mL/h lors d'une analyse pharmacocinétique de population atteinte de polyarthrite rhumatoïde, avec une variabilité interindividuelle de 30,8 % (CV) et une variabilité intra-individuelle de 22,0 %. La présence d'anticorps anti-certolizumab pegol, évalués par la technique ELISA précédente, a entraîné une augmentation de la clairance d'environ trois fois. Par rapport à une personne de 70 kg, un patient ayant une PR, a une clairance de 29 % inférieure et de 38 % supérieure, respectivement, pour un poids de 40 kg et 120 kg. Après administration sous-cutanée chez les patients atteints de psoriasis, la clairance était de 14 mL/h avec une variabilité inter-individuelle de 22,2 % (CV).

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

Populations particulières

Insuffisant rénal

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

Insuffisant hépatique

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

Patient âgé (≥ 65 ans)

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

Grossesse

Dans une étude clinique, 21 femmes ont reçu Cimzia à la dose d'entretien de 200 mg ou 400 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines, au cours de la grossesse et au moins pendant 13 semaines en post-partum (voir rubrique 4.6).

D'après un modèle de PK de population, l'exposition médiane systémique à Cimzia pour les schémas thérapeutiques étudiés était estimée comme étant 22 % (ASC) et 36 % (C_{min}) plus faible au cours de la grossesse (la diminution la plus importante étant observée au cours du troisième trimestre) que la valeur post-partum ou celle obtenue chez des femmes non enceintes.

Bien que les concentrations plasmatiques de certolizumab pegol aient été plus faibles pendant la grossesse par rapport aux concentrations post-partum, elles se trouvaient toujours dans l'intervalle des concentrations observées chez les patientes adultes non enceintes atteintes de psoriasis, de spondyloarthrite axiale, et de polyarthrite rhumatoïde.

Sexe

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

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

D'après les données des essais cliniques de phase II et de phase III menés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une relation exposition/réponse a été établie entre la concentration plasmatique moyenne du certolizumab pegol entre deux administrations (C_{moy}) et l'efficacité (définie par le taux de répondeurs ACR 20). La C_{moy} produisant la moitié de la probabilité maximale de réponse ACR 20 (CE50) a été de 17 µg/mL (IC 95 % : 10-23 µg/mL). De même, d'après les données des essais cliniques de phase III menés chez des patients atteints de psoriasis, une relation exposition/réponse a été établie entre la concentration plasmatique moyenne de certolizumab pegol et le score PASI avec une concentration CE90 de 11,1 µg/mL.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

Les études de distribution ont démontré que le passage transplacentaire ainsi que le passage dans le lait maternel du cTN3 PF sont négligeables. Le certolizumab pegol ne se lie pas au récepteur Fc néonatal humain (FcRn). Les données issues d'un modèle humain de transfert placentaire en circuit fermé *ex vivo* suggèrent que le transfert au compartiment fœtal est faible ou négligeable. De plus, des expériences de transcytose médiée par le FcRn dans des cellules transfectées avec le FcRn humain ont mis en évidence un passage négligeable (voir rubrique 4.6).

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate de sodium
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Voir également la rubrique 6.4 pour la durée de conservation liée au stockage à température ambiante jusqu'à 25 °C maximum.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Les stylos préremplis peuvent être conservés à température ambiante (jusqu'à 25 °C) sur une seule période de 10 jours au maximum et à l'abri de la lumière. Au terme de cette période, les stylos préremplis **doivent être utilisés ou jetés**.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le stylo prérempli (AutoClicks) d'un mL contient une seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle), contenant 200 mg de certolizumab pegol. Le protecteur d'aiguille est en caoutchouc styrène-butadiène qui contient un dérivé du latex de caoutchouc naturel (voir rubrique 4.4).

Boîte de 2 stylos préremplis et 2 tampons alcoolisés,
Multipack contenant 6 (3 boîtes de 2) stylos préremplis et 6 (3 packs de 2) tampons alcoolisés,
Multipack contenant 10 (5 boîtes de 2) stylos préremplis et 10 (5 packs de 2) tampons alcoolisés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Des instructions détaillées pour la préparation et l'administration de Cimzia en stylo prérempli sont données dans la notice.

Ce médicament est à usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01 octobre 2009
Date du dernier renouvellement : 16 mai 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

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

ANNEXE II

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

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

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

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

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

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

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

- Le résumé des caractéristiques du produit
- La Carte de Rappel du Patient.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur (boîtes de 2 seringues préremplies et 2 tampons alcoolisés)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cimzia 200 mg solution injectable en seringue préremplie
certolizumab pegol

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie
2 seringues préremplies à usage unique
2 tampons alcoolisés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/544/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**Emballage du multipack de 6 (3 boîtes de 2 seringues préremplies et 2 tampons alcoolisés)
(avec Blue box)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cimzia 200 mg solution injectable en seringue préremplie
certolizumab pegol

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie
Multipack : 6 (3 x 2) seringues préremplies à usage unique et 6 (3 x 2) tampons alcoolisés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/544/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**Emballage du multipack de 10 (5 boîtes de 2 seringues préremplies et 2 tampons alcoolisés)
(avec Blue box)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cimzia 200 mg solution injectable en seringue préremplie
certolizumab pegol

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie
Multipack : 10 (5 x 2) seringues préremplies à usage unique et 10 (5 x 2) tampons alcoolisés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/544/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cimzia 200 mg solution injectable en seringue préremplie
certolizumab pegol

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie
2 seringues préremplies à usage unique
2 tampons alcoolisés
Les éléments du multipack ne peuvent pas être vendus séparément

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/544/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cimzia 200 mg solution injectable en seringue préremplie
certolizumab pegol

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie
2 seringues préremplies à usage unique
2 tampons alcoolisés
Les éléments du multipack ne peuvent pas être vendus séparément

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/544/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cimzia 200 mg solution injectable en seringue préremplie
certolizumab pegol

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Réservé à l'usage hospitalier.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/544/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

BLISTER DE LA SERINGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cimzia 200 mg solution injectable en seringue préremplie
certolizumab pegol

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

UCB

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lire la notice avant utilisation.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur (boîtes de 2 stylos préremplis et 2 tampons alcoolisés)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cimzia 200 mg solution injectable en stylo prérempli
certolizumab pegol

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

Un stylo prérempli contient 200 mg de certolizumab pegol dans un mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli (AutoClicks)
2 stylos préremplis AutoClicks à usage unique
2 tampons alcoolisés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/544/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**Emballage du multipack de 6 (3 boîtes de 2 stylos préremplis et 2 tampons alcoolisés)
(avec Blue box)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cimzia 200 mg solution injectable en stylo préremplie
certolizumab pegol

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

Un stylo prérempli contient 200 mg de certolizumab pegol dans un mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli (AutoClicks)
Multipack de 6 (3 x 2) stylos préremplis AutoClicks à usage unique et 6 (3 x 2) tampons alcoolisés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/544/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**Emballage du multipack de 10 (5 boîtes de 2 stylos préremplis et 2 tampons alcoolisés)
(avec Blue box)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cimzia 200 mg solution injectable en stylo prérempli
certolizumab pegol

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

Un stylo prérempli contient 200 mg de certolizumab pegol dans un mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli (AutoClicks)
Multipack de 10 (5 x 2) stylos préremplis AutoClicks à usage unique et 10 (5 x 2) tampons alcoolisés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/544/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE

**Boîte carton contenue dans le Multipack de 6 (pour 2 stylos préremplis et 2 tampons alcoolisés)
(sans Blue box)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cimzia 200 mg solution injectable en stylo prérempli
certolizumab pegol

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

Un stylo prérempli contient 200 mg de certolizumab pegol dans un mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli (AutoClicks)
2 stylos préremplis AutoClicks à usage unique
2 tampons alcoolisés
Les éléments du multipack ne peuvent pas être vendus séparément

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/544/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE

**Boîte carton contenue dans le Multipack de 10 (pour 2 stylos préremplis et 2 tampons alcoolisés)
(sans Blue box)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cimzia 200 mg solution injectable en stylo prérempli
certolizumab pegol

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

Un stylo prérempli contient 200 mg de certolizumab pegol dans un mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli (AutoClicks)
2 stylos préremplis AutoClicks à usage unique
2 tampons alcoolisés
Les éléments du multipack ne peuvent pas être vendus séparément

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/544/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet

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

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE/STYLO

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Cimzia 200 mg solution injectable
certolizumab pegol
Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Cimzia 200 mg solution injectable en seringue préremplie certolizumab pegol

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

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

Que contient cette notice ?:

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

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

1. Qu'est-ce que Cimzia et dans quels cas est-il utilisé

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

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

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

Polyarthrite rhumatoïde

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

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

Cimzia en association au méthotrexate est utilisé pour :

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

Spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante

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

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

Rhumatisme psoriasique

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

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

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

Psoriasis en plaques

Cimzia est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère. Le psoriasis en plaques est une maladie inflammatoire de la peau, pouvant aussi toucher votre cuir chevelu et vos ongles.

Cimzia est utilisé pour réduire l'inflammation de la peau et d'autres signes et symptômes de votre maladie.

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

N'utilisez JAMAIS Cimzia

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

Avertissements et précautions

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

Réactions allergiques

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

Infections

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

Insuffisance cardiaque

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

Cancer

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

Autres affections

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

avez une fièvre persistante, si vous avez des ecchymoses ou saignez très facilement, si vous êtes très pâle, contactez immédiatement votre médecin. Celui-ci peut décider d'arrêter le traitement par Cimzia.

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

Vaccinations

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

Interventions chirurgicales ou soins dentaires

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

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Cimzia

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

- anakinra
- abatacept

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

Cimzia peut être pris en association avec :

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

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

Grossesse et allaitement

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

Cimzia doit seulement être utilisé si nécessaire pendant la grossesse. Si vous êtes une femme susceptible d'avoir des enfants, vous devez discuter avec votre médecin d'une méthode de contraception appropriée pendant le traitement par Cimzia. Chez les femmes planifiant une grossesse, la contraception peut être envisagée pendant 5 mois après la dernière dose de Cimzia.

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

Cimzia peut être utilisé pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

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

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

3. Comment utiliser Cimzia

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

Polyarthrite rhumatoïde

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

Spondyloarthrite axiale

- La dose de charge pour les adultes atteints de spondyloarthrite axiale est de 400 mg, administrés aux semaines 0, 2 et 4.
- Elle est suivie d'une dose d'entretien de 200 mg toutes les 2 semaines (à partir de la semaine 6) ou de 400 mg toutes les 4 semaines (à partir de la semaine 8), selon la prescription de votre médecin. Si vous avez reçu Cimzia pendant au moins un an et que vous répondez au médicament, votre médecin peut prescrire une dose d'entretien réduite de 200 mg toutes les 4 semaines.

Rhumatisme psoriasique

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

Psoriasis en plaques

- La dose de charge pour les adultes atteints de psoriasis en plaques est de 400 mg toutes les 2 semaines, administrés aux semaines 0, 2 et 4.
- Elle est suivie d'une dose d'entretien de 200 mg toutes les 2 semaines ou de 400 mg toutes les 2 semaines, conformément aux instructions de votre médecin.

Comment administrer Cimzia

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

habituellement injecté dans la cuisse ou le ventre. Cependant, ne pas injecter au niveau d'une zone où la peau est rouge, contusionnée ou indurée.

Instructions pour l'auto-injection de Cimzia

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

Si votre médecin vous a autorisé à effectuer vous-même les injections, vous devrez prendre contact avec lui avant la poursuite de l'auto-injection :

- après 12 semaines si vous avez une polyarthrite rhumatoïde, une spondyloarthrite axiale ou un rhumatisme psoriasique, ou
- après 16 semaines si vous avez un psoriasis en plaques.

Cela permettra au médecin de déterminer si le traitement par Cimzia est efficace ou s'il faut envisager un autre traitement.

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

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

Si vous oubliez d'utiliser Cimzia

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

Si vous arrêtez d'utiliser Cimzia

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

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

- Eruption cutanée sévère, urticaire, ou tout autre signe de réaction allergique
- Gonflement du visage, des mains, des pieds (angioedème)
- Gêne respiratoire, difficultés à avaler (ces symptômes peuvent avoir des causes multiples)
- Essoufflement lors d'un effort ou en vous allongeant ou gonflement des pieds (insuffisance cardiaque)
- Symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, ecchymoses, saignement, pâleur (pancytopénie, anémie, diminution du nombre de plaquettes, diminution du nombre de globules blancs)
- Eruptions cutanées graves. Celles-ci peuvent apparaître au niveau du tronc sous forme de taches en forme de « cocardes » ou de plaques circulaires rougeâtres souvent avec des bulles centrales, être accompagnées d'un décollement cutané, d'ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux et peuvent être précédées de fièvre et de symptômes de type grippal (syndrome de Stevens-Johnson).

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

- Signes d'infection tels que fièvre, malaise, plaies, problèmes dentaires, brûlures en urinant

- Sensation de faiblesse ou fatigue
- Toux
- Fourmillements
- Engourdissement
- Vision double
- Faiblesse des bras ou des jambes
- Bouton ou plaie ouverte ne cicatrisant pas.

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

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

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

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

- allergies, incluant rhinite allergique et réactions allergiques au médicament (y compris choc anaphylactique)
- anticorps dirigé contre les tissus sains
- cancers du sang et du système lymphatique tels que lymphome et leucémie
- cancers des organes solides
- cancers de la peau, lésions de la peau pré-cancéreuses
- tumeurs bénignes (non cancéreuses) et kystes (y compris cutanés)
- problèmes cardiaques, y compris faiblesse cardiaque, insuffisance cardiaque, crise cardiaque, gêne thoracique ou pression dans la poitrine, troubles du rythme cardiaque y compris battements cardiaques irréguliers
- œdème (gonflement du visage ou des jambes)
- symptômes (douleurs articulaires, éruptions cutanées, photosensibilité et fièvre) de lupus (maladie auto-immune du tissu conjonctif)
- inflammation des vaisseaux sanguins
- sepsis (infection grave pouvant entraîner la défaillance d'un organe, un choc ou le décès)
- tuberculose
- mycoses (surviennent quand la capacité à lutter contre les infections est diminuée)
- troubles respiratoires et inflammation (incluant asthme, essoufflement, toux, sinus bouchés, pleurésie ou difficulté à respirer)
- affections gastro-intestinales telles qu'une accumulation de liquide dans l'abdomen, ulcères (incluant ulcérations buccales), perforation, distension, inflammation, brûlures d'estomac, mauvaise digestion, sécheresse de la bouche
- affections biliaires
- affections musculaires y compris élévation des enzymes musculaires
- modification des taux sanguins de différents sels minéraux
- modification des taux de cholestérol et de graisses dans le sang
- caillots de sang dans les veines ou les poumons
- saignement ou ecchymose

- modification du nombre de cellules sanguines, y compris diminution du nombre de globules rouges (anémie), diminution ou augmentation du nombre de plaquettes
- gonflement des ganglions lymphatiques
- symptômes pseudo-grippaux, frissons, altération de la perception de la température, sueurs nocturnes, bouffées de chaleur
- anxiété et troubles de l'humeur tels que dépression, troubles de l'appétit, modification du poids
- bourdonnements d'oreilles
- vertige (sensations vertigineuses)
- sensation de malaise, y compris perte de connaissance
- troubles nerveux au niveau des extrémités, incluant engourdissement, fourmillements, sensation de brûlure, sensations vertigineuses, tremblements
- affections de la peau telles que nouvelle poussée ou aggravation d'un psoriasis, inflammation de la peau (comme l'eczéma), affections des glandes sudoripares, ulcères, photosensibilité, acné, chute des cheveux, décoloration, décollement des ongles, sécheresse et lésions de la peau
- cicatrisation altérée
- affections des reins et des voies urinaires, y compris altération de la fonction rénale, sang dans les urines et troubles urinaires
- perturbation du cycle menstruel (règles), y compris absence de règles ou règles abondantes ou irrégulières
- affections du sein
- inflammation de l'œil et de la paupière, troubles de la vision, douleur oculaire, troubles de la sécrétion des larmes
- augmentations de certains paramètres sanguins (phosphatase alcaline sanguine augmentée)
- allongement du temps de coagulation

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

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

- aggravation d'une affection appelée dermatomyosite (vue comme une éruption cutanée accompagnant une faiblesse musculaire)
- syndrome de Stevens-Johnson (une affection cutanée grave dont les symptômes précoces comprennent un malaise, de la fièvre, des maux de tête et des éruptions cutanées)
- éruption cutanée inflammatoire (érythème polymorphe)
- Réactions lichénoïdes (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaisons et/ou lignes gris-blanc filiformes sur les muqueuses)

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

- sclérose en plaques*
- syndrome de Guillain-Barré*
- carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau)*
- sarcome de Kaposi, un cancer rare lié à l'infection par l'herpèsvirus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau.

*Ces effets ont été associés à cette classe de médicaments mais la fréquence avec Cimzia n'est pas connue.

Autres effets indésirables

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

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

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Cimzia

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur la seringue après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne pas congeler.

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

Les seringues préremplies peuvent être conservées à température ambiante (jusqu'à 25 °C) sur une seule période de 10 jours au maximum et à l'abri de la lumière. Au terme de cette période, les seringues préremplies **doivent être utilisées ou jetées**.

N'utilisez pas ce médicament si la solution a changé de couleur, est trouble ou si vous pouvez y voir des particules.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Cimzia

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

Comment se présente Cimzia et contenu de l'emballage extérieur

Cimzia est une solution injectable fournie avec une seringue préremplie prête à l'emploi. La solution est limpide à opalescente, incolore à jaune.

Une boîte de Cimzia contient :

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

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
(Belgique/Belgien)

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

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

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

France

UCB Pharma
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

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

Italia

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

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

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

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM 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

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

Autres sources d'informations

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

INSTRUCTIONS D'UTILISATION POUR L'INJECTION DE CIMZIA AVEC UNE SERINGUE PRÉREMPLIE

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

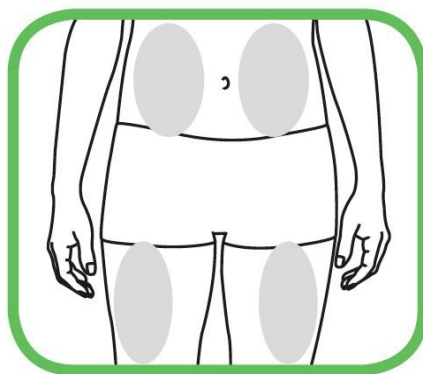
Cette solution injectable ne doit pas être mélangée avec un autre médicament dans la même seringue.

1. Préparation

- Sortez la boîte de Cimzia du réfrigérateur
 - Si le(s) sceau(x) de sécurité est manquant ou cassé – ne pas utiliser et contactez votre pharmacien.
- Retirez les éléments suivants de la boîte de Cimzia et posez-les sur une surface plane et propre :
 - Une ou deux seringue(s) préremplie(s), en fonction de votre dose prescrite
 - Un ou deux tampon(s) alcoolisé(s)
- Vérifiez la date de péremption sur la seringue et la boîte. N'utilisez pas Cimzia après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur la seringue après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Laissez la seringue préremplie revenir à température ambiante. Cela prendra 30 minutes. Cela aidera à réduire l'inconfort lors de l'injection.
- Ne chauffez pas la seringue préremplie - laissez-la se réchauffer toute seule.
- N'enlevez pas le capuchon avant d'être prêt pour l'injection.
- Lavez-vous soigneusement les mains.

2. Choix et préparation du site d'injection

- Choisissez un site sur votre cuisse ou votre ventre.



- Chaque nouvelle injection doit être effectuée au niveau d'un site différent de celui de la dernière injection.
 - N'injectez pas au niveau d'une zone où la peau est rouge, contusionnée ou indurée.
 - Nettoyez le site de l'injection avec le tampon alcoolisé fourni, en réalisant un mouvement circulaire, de l'intérieur vers l'extérieur.
 - Ne touchez plus cette zone avant l'injection.

3. Injection

- Ne secouez pas la seringue.
-  Vérifiez le produit dans le corps de la seringue.

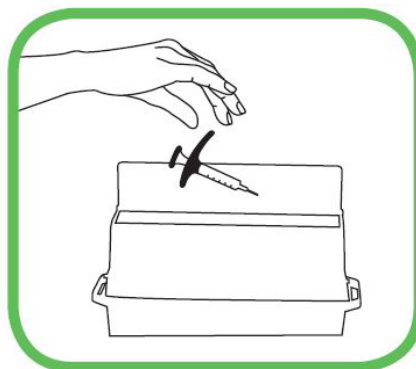
- N'utilisez pas si la solution est décolorée, trouble ou si des particules y sont visibles.
- Des bulles d'air peuvent être visibles - cela est normal. L'injection par voie sous-cutanée d'une solution contenant des bulles d'air est inoffensive.
- Enlevez le capuchon de l'aiguille de façon rectiligne, en prenant bien soin de ne pas toucher l'aiguille ni de la mettre au contact d'une surface étrangère. Ne pliez pas l'aiguille.
- Injectez dans les 5 minutes après retrait du capuchon de l'aiguille.
- Avec une main, pincez doucement la peau désinfectée et maintenez fermement le pli.



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

4. Après utilisation

- Ne réutilisez pas la seringue, ne recapuchonnez pas l'aiguille.
- Après l'injection, jetez immédiatement la(es) seringue(s) utilisée(s) dans un récipient spécial comme indiqué par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.



- Tenez ce récipient hors de la vue et de la portée des enfants.
- Si vous avez besoin d'une deuxième injection comme prescrit par votre médecin, répétez le processus d'injection à partir de l'Etape 2.

Notice : Information de l'utilisateur

Cimzia 200 mg solution injectable en seringue préremplie

Seringue préremplie à aiguille rétractable
certolizumab pegol

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

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

Que contient cette notice ?:

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

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

1. Qu'est-ce que Cimzia et dans quels cas est-il utilisé

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

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

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

Polyarthrite rhumatoïde

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

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

Cimzia en association au méthotrexate est utilisé pour :

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

Spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante

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

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

Rhumatisme psoriasique

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

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

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

Psoriasis en plaques

Cimzia est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère. Le psoriasis en plaques est une maladie inflammatoire de la peau, pouvant aussi toucher votre cuir chevelu et vos ongles.

Cimzia est utilisé pour réduire l'inflammation de la peau et d'autres signes et symptômes de votre maladie.

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

N'utilisez JAMAIS Cimzia

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

Avertissements et précautions

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

Réactions allergiques

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

- Si vous avez déjà eu une réaction allergique au latex.

Infections

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

Insuffisance cardiaque

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

Cancer

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

Autres affections

- Le risque de cancer peut être augmenté chez les patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou un tabagisme important et traités par Cimzia. Si vous avez une BPCO ou un tabagisme important, vous devez discuter avec votre médecin qui déterminera si un traitement par anti-TNF est approprié pour vous.
- Si vous avez une affection du système nerveux telle qu'une sclérose en plaques, votre médecin évaluera si vous pouvez recevoir Cimzia.

- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines qui aident votre organisme à lutter contre les infections ou à arrêter les saignements. Si vous avez une fièvre persistante, si vous avez des ecchymoses ou saignez très facilement, si vous êtes très pâle, contactez immédiatement votre médecin. Celui-ci peut décider d'arrêter le traitement par Cimzia.
- Dans des cas peu fréquents, les symptômes d'une maladie appelée lupus (par ex. éruption cutanée persistante, fièvre, douleurs articulaires et fatigue) peuvent apparaître. Si vous présentez ces symptômes, contactez votre médecin. Celui-ci peut décider d'arrêter le traitement par Cimzia.

Vaccinations

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

Interventions chirurgicales ou soins dentaires

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

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Cimzia

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

- anakinra
- abatacept

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

Cimzia peut être pris en association avec :

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

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

Grossesse et allaitement

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

Cimzia doit seulement être utilisé si nécessaire pendant la grossesse. Si vous êtes une femme susceptible d'avoir des enfants, vous devez discuter avec votre médecin d'une méthode de contraception appropriée pendant le traitement par Cimzia. Chez les femmes planifiant une grossesse, la contraception peut être envisagée pendant 5 mois après la dernière dose de Cimzia.

Si vous êtes traitée par Cimzia pendant votre grossesse, votre bébé peut avoir un risque plus élevé de contracter une infection. Il est important que vous informiez les médecins et les autres professionnels

de santé qui s'occupent de votre bébé de votre traitement par Cimzia avant que le bébé ne soit vacciné (pour plus d'information, voir la rubrique vaccinations).

Cimzia peut être utilisé pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

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

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

3. Comment sera administré Cimzia

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

Polyarthrite rhumatoïde

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

Spondyloarthrite axiale

- La dose de charge pour les adultes atteints de spondyloarthrite axiale est de 400 mg, administrés aux semaines 0, 2 et 4.
- Elle est suivie d'une dose d'entretien de 200 mg toutes les 2 semaines (à partir de la semaine 6) ou de 400 mg toutes les 4 semaines (à partir de la semaine 8), selon la prescription de votre médecin. Si vous avez reçu Cimzia pendant au moins un an et que vous répondez au médicament, votre médecin peut prescrire une dose d'entretien réduite de 200 mg toutes les 4 semaines.

Rhumatisme psoriasique

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

Psoriasis en plaques

- La dose de charge pour les adultes atteints de psoriasis en plaques est de 400 mg toutes les 2 semaines, administrés aux semaines 0, 2 et 4.
- Elle est suivie d'une dose d'entretien de 200 mg toutes les 2 semaines ou de 400 mg toutes les 2 semaines, conformément aux instructions de votre médecin.

Comment administrer Cimzia

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

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

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

Si vous oubliez d'utiliser Cimzia

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

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

- Eruption cutanée sévère, urticaire, ou tout autre signe de réaction allergique
- Gonflement du visage, des mains, des pieds (angioœdème)
- Gêne respiratoire, difficultés à avaler (ces symptômes peuvent avoir des causes multiples)
- Essoufflement lors d'un effort ou en vous allongeant ou gonflement des pieds (insuffisance cardiaque)
- Symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, ecchymoses, saignement, pâleur (pancytopénie, anémie, diminution du nombre de plaquettes, diminution du nombre de globules blancs)
- Eruptions cutanées graves. Celles-ci peuvent apparaître au niveau du tronc sous forme de taches en forme de « cocardes » ou de plaques circulaires rougeâtres souvent avec des bulles centrales, être accompagnées d'un décollement cutané, d'ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux et peuvent être précédées de fièvre et de symptômes de type grippal (syndrome de Stevens-Johnson).

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

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

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

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

- infections bactériennes, toute localisation (collection de pus)
- infections virales (incluant boutons de fièvre, zona et grippe)

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

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

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

- cicatrisation altérée
- affections des reins et des voies urinaires, y compris altération de la fonction rénale, sang dans les urines et troubles urinaires
- perturbation du cycle menstruel (règles), y compris absence de règles ou règles abondantes ou irrégulières
- affections du sein
- inflammation de l'œil et de la paupière, troubles de la vision, douleur oculaire, troubles de la sécrétion des larmes
- augmentations de certains paramètres sanguins (phosphatase alcaline sanguine augmentée)
- allongement du temps de coagulation

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

- cancer gastro-intestinal, mélanome
- inflammation pulmonaire (pneumopathie interstitielle, pneumonie)
- accident vasculaire cérébral, obstruction des vaisseaux sanguins (artériosclérose), mauvaise circulation sanguine rendant les orteils et les doigts pâles et engourdis (Phénomène de Raynaud), décoloration de la peau avec marbrures violacées, petites veines devenant visibles à la surface de la peau
- inflammation du péricarde
- arythmie cardiaque
- augmentation du volume de la rate
- augmentation de la masse des globules rouges
- anomalies morphologiques des globules blancs
- calculs biliaires
- problèmes rénaux (y compris inflammation d'un rein)
- troubles de l'immunité tels que sarcoïdose (éruption cutanée, douleurs articulaires, fièvre), maladie sérique, inflammation du tissu graisseux, œdème angioneurotique (gonflement des lèvres, du visage, de la gorge)
- affections de la thyroïde (goitre, fatigue, perte de poids)
- surcharge en fer de l'organisme
- augmentation du taux sanguin d'acide urique
- tentative de suicide, altération mentale, délire
- inflammation des nerfs auditifs, optique ou de la face, altération de la coordination ou de l'équilibre
- augmentation de la motilité gastro-intestinale
- fistule (communication entre deux organes) (toute localisation)
- affections buccales, y compris douleur en avalant
- desquamation cutanée, bulles, anomalie de la texture des cheveux
- troubles de la fonction sexuelle
- convulsion
- aggravation d'une affection appelée dermatomyosite (vue comme une éruption cutanée accompagnant une faiblesse musculaire)
- syndrome de Stevens-Johnson (une affection cutanée grave dont les symptômes précoces comprennent un malaise, de la fièvre, des maux de tête et des éruptions cutanées)
- éruption cutanée inflammatoire (érythème polymorphe)
- Réactions lichénoïdes (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaisons et/ou lignes gris-blanc filiformes sur les muqueuses)

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

- sclérose en plaques*
- syndrome de Guillain-Barré*
- carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau)*
- sarcome de Kaposi, un cancer rare lié à l'infection par l'herpèsvirus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau.

*Ces effets ont été associés à cette classe de médicaments mais la fréquence avec Cimzia n'est pas connue.

Autres effets indésirables

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

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

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Cimzia

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur la seringue après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne pas congeler.

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

Les seringues préremplies peuvent être conservées à température ambiante (jusqu'à 25 °C) sur une seule période de 10 jours au maximum et à l'abri de la lumière. Au terme de cette période, les seringues préremplies **doivent être utilisées ou jetées**.

N'utilisez pas ce médicament si la solution a changé de couleur, est trouble ou si vous pouvez y voir des particules.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Cimzia

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

Comment se présente Cimzia et contenu de l'emballage extérieur

Cimzia est une solution injectable fournie avec une seringue préremplie prête à l'emploi. La solution est limpide à opalescente, incolore à jaune.

Une boîte de Cimzia contient :

- deux seringues à aiguille rétractable préremplies de solution et

- deux tampons alcoolisés (pour nettoyer les zones choisies pour les injections).

Boîte de 2 seringues préremplies et 2 tampons alcoolisés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

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
(Belgique/Belgien)

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 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

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

España

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

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Portugal

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

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

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

Italia

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

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

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

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

Autres sources d'informations

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

INSTRUCTIONS D'UTILISATION POUR L'INJECTION DE CIMZIA AVEC UNE SERINGUE PRÉREMPLIE À AIGUILLE RÉTRACTABLE

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

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

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

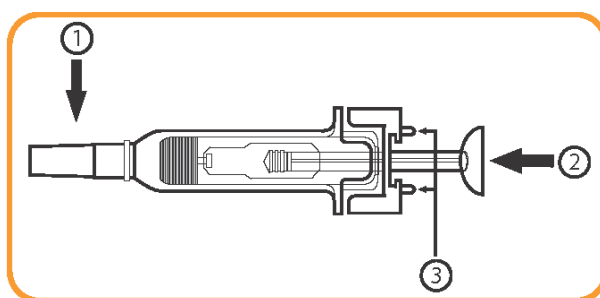


Figure 1

1 : protège aiguille

2 : piston

3 : clips d'activation de protection de l'aiguille

Pour chaque injection vous aurez besoin :

- 1 seringue préremplie avec aiguille rétractable
- 1 tampon alcoolisé

1. Préparation

- Sortez la boîte de Cimzia du réfrigérateur.
 - Si le(s) sceau(x) de sécurité est manquant ou cassé – ne pas utiliser et contactez votre pharmacien.
- Retirez les éléments suivants de la boîte de Cimzia et posez-les sur une surface plane et propre :
 - Une ou deux seringue(s) préremplie(s), en fonction de votre dose prescrite
 - Un ou deux tampon(s) alcoolisé(s)
- Vérifiez la date de péremption sur la seringue et le blister. N'utilisez pas Cimzia après la date de péremption indiquée sur la boîte et le blister après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Laissez la seringue préremplie revenir à température ambiante. Cela prendra 30 minutes. Cela aidera à réduire l'inconfort lors de l'injection.
 - Ne chauffez pas le médicament - laissez-le se réchauffer tout seul.
- Sortez la seringue préremplie du blister en l'attrapant par le corps de la seringue comme montré en Figure 2. **NE touchez PAS les clips d'activation de protection de l'aiguille (indiqués en 3 sur la Figure 1) lors de cette opération (voir Figure 3) afin d'éviter le déclenchement prématuré de la protection de l'aiguille rétractable.**

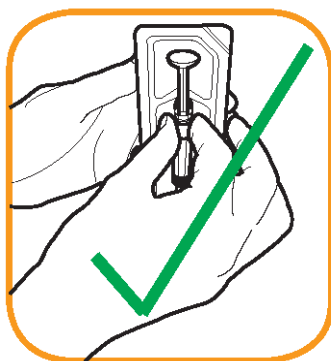


Figure 2



Figure 3

- N'utilisez pas la seringue si elle est tombée sans son emballage.
- N'enlevez pas le capuchon avant d'être prêt pour l'injection.
- Lavez-vous soigneusement les mains.

2. Choix et préparation du site d'injection

- Choisissez un site sur la cuisse ou l'abdomen.
- Chaque nouvelle injection doit être effectuée au niveau d'un site différent de celui de la dernière injection.
 - N'injectez pas au niveau d'une zone où la peau est rouge, contusionnée ou indurée.
 - Nettoyez le site de l'injection avec le tampon alcoolisé fourni, en réalisant un mouvement circulaire, de l'intérieur vers l'extérieur.
 - Ne touchez plus cette zone avant l'injection.
 - N'injectez pas tant que la peau n'est pas sèche.

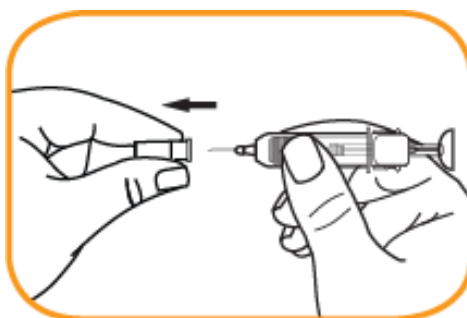
3. Injection

- Ne secouez pas la seringue.

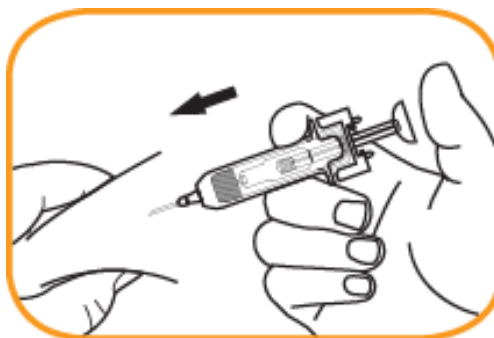


Vérifiez le produit dans le corps de la seringue.

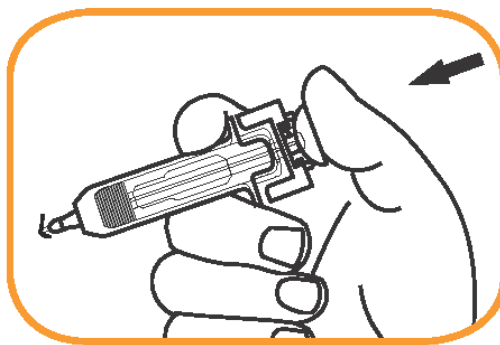
- N'utilisez pas si la solution est décolorée, trouble ou si des particules y sont visibles.
 - Des bulle(s) d'air peuvent être visible(s) - cela est normal. L'injection par voie sous-cutanée d'une solution contenant des bulles d'air est inoffensive.
- Enlevez le capuchon de l'aiguille de façon rectiligne. Prenez soin de ne pas toucher l'aiguille ni de la mettre au contact d'une surface étrangère. **NE touchez PAS les clips d'activation de protection de l'aiguille (indiqués en 3 sur la Figure 1) lors de cette opération afin d'éviter le déclenchement prématurée de la protection de l'aiguille rétractable.** Injectez dans les 5 minutes après retrait du capuchon de l'aiguille.



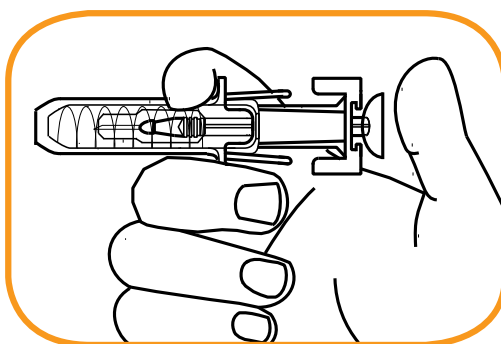
- Avec une main, pincez doucement la peau désinfectée et maintenez fermement le pli.
- Avec l'autre main, tenez la seringue à 45° par rapport à la peau.
- D'un mouvement rapide et bref, enfoncez l'aiguille complètement sous la peau.



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



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



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

4. Après utilisation

- Ne réutilisez pas la seringue
- Les produits inutilisés ou les déchets doivent être éliminés selon la réglementation locale en vigueur.
- Si vous avez besoin d'une deuxième injection comme prescrit par votre médecin répétez le processus d'injection à partir de l'Etape 2.

Notice : Information de l'utilisateur

Cimzia 200 mg solution injectable en stylo prérempli certolizumab pegol

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

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

Que contient cette notice ?:

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

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

1. Qu'est-ce que Cimzia et dans quels cas est-il utilisé

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

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

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

Polyarthrite rhumatoïde

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

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

Cimzia en association au méthotrexate est utilisé pour :

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

Spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante

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

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

Rhumatisme psoriasique

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

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

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

Psoriasis en plaques

Cimzia est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère. Le psoriasis en plaques est une maladie inflammatoire de la peau, pouvant aussi toucher votre cuir chevelu et vos ongles.

Cimzia est utilisé pour réduire l'inflammation de la peau et d'autres signes et symptômes de votre maladie.

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

N'utilisez JAMAIS Cimzia

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

Avertissements et précautions

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

Réactions allergiques

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

Infections

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

Insuffisance cardiaque

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

Cancer

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

Autres affections

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

avez une fièvre persistante, si vous avez des ecchymoses ou saignez très facilement, si vous êtes très pâle, contactez immédiatement votre médecin. Celui-ci peut décider d'arrêter le traitement par Cimzia.

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

Vaccinations

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

Interventions chirurgicales ou soins dentaires

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

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Cimzia

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

- anakinra
- abatacept

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

Cimzia peut être pris en association avec :

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

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

Grossesse et allaitement

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

Cimzia doit seulement être utilisé si nécessaire pendant la grossesse. Si vous êtes une femme susceptible d'avoir des enfants, vous devez discuter avec votre médecin d'une méthode de contraception appropriée pendant le traitement par Cimzia. Chez les femmes planifiant une grossesse, la contraception peut être envisagée pendant 5 mois après la dernière dose de Cimzia.

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

Cimzia peut être utilisé pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

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

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

3. Comment utiliser Cimzia

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

Polyarthrite rhumatoïde

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

Spondyloarthrite axiale

- La dose de charge pour les adultes atteints de spondyloarthrite axiale est de 400 mg, administrés aux semaines 0, 2 et 4.
- Elle est suivie d'une dose d'entretien de 200 mg toutes les 2 semaines (à partir de la semaine 6) ou de 400 mg toutes les 4 semaines (à partir de la semaine 8), selon la prescription de votre médecin. Si vous avez reçu Cimzia pendant au moins un an et que vous répondez au médicament, votre médecin peut prescrire une dose d'entretien réduite de 200 mg toutes les 4 semaines.

Rhumatisme psoriasique

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

Psoriasis en plaques

- La dose de charge pour les adultes atteints de psoriasis en plaques est de 400 mg toutes les 2 semaines, administrés aux semaines 0, 2 et 4.
- Elle est suivie d'une dose d'entretien de 200 mg toutes les 2 semaines ou de 400 mg toutes les 2 semaines, conformément aux instructions de votre médecin.

Comment administrer Cimzia

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

habituellement injecté dans la cuisse ou le ventre. Cependant, ne pas injecter au niveau d'une zone où la peau est rouge, contusionnée ou indurée.

Instructions pour l'auto-injection de Cimzia

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

Si votre médecin vous a autorisé à effectuer vous-même les injections, vous devrez prendre contact avec lui avant la poursuite de l'auto-injection :

- après 12 semaines si vous avez une polyarthrite rhumatoïde, une spondyloarthrite axiale ou un rhumatisme psoriasique, ou
- après 16 semaines si vous avez un psoriasis en plaques.

Cela permettra au médecin de déterminer si le traitement par Cimzia est efficace ou s'il faut envisager un autre traitement.

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

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

Si vous oubliez d'utiliser Cimzia

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

Si vous arrêtez d'utiliser Cimzia

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

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

- Eruption cutanée sévère, urticaire, ou tout autre signe de réaction allergique
- Gonflement du visage, des mains, des pieds (angioedème)
- Gêne respiratoire, difficultés à avaler (ces symptômes peuvent avoir des causes multiples)
- Essoufflement lors d'un effort ou en vous allongeant ou gonflement des pieds (insuffisance cardiaque)
- Symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, ecchymoses, saignement, pâleur (pancytopénie, anémie, diminution du nombre de plaquettes, diminution du nombre de globules blancs)
- Eruptions cutanées graves. Celles-ci peuvent apparaître au niveau du tronc sous forme de taches en forme de « cocardes » ou de plaques circulaires rougeâtres souvent avec des bulles centrales, être accompagnées d'un décollement cutané, d'ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux et peuvent être précédées de fièvre et de symptômes de type grippal (syndrome de Stevens-Johnson).

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

- Signes d'infection tels que fièvre, malaise, plaies, problèmes dentaires, brûlures en urinant

- Sensation de faiblesse ou fatigue
- Toux
- Fourmillements
- Engourdissement
- Vision double
- Faiblesse des bras ou des jambes
- Bouton ou plaie ouverte ne cicatrisant pas.

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

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

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

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

- allergies, incluant rhinite allergique et réactions allergiques au médicament (y compris choc anaphylactique)
- anticorps dirigé contre les tissus sains
- cancers du sang et du système lymphatique tels que lymphome et leucémie
- cancers des organes solides
- cancers de la peau, lésions de la peau pré-cancéreuses
- tumeurs bénignes (non cancéreuses) et kystes (y compris cutanés)
- problèmes cardiaques, y compris faiblesse cardiaque, insuffisance cardiaque, crise cardiaque, gêne thoracique ou pression dans la poitrine, troubles du rythme cardiaque y compris battements cardiaques irréguliers
- œdème (gonflement du visage ou des jambes)
- symptômes (douleurs articulaires, éruptions cutanées, photosensibilité et fièvre) de lupus (maladie auto-immune du tissu conjonctif)
- inflammation des vaisseaux sanguins
- sepsis (infection grave pouvant entraîner la défaillance d'un organe, un choc ou le décès)
- tuberculose
- mycoses (surviennent quand la capacité à lutter contre les infections est diminuée)
- troubles respiratoires et inflammation (incluant asthme, essoufflement, toux, sinus bouchés, pleurésie ou difficulté à respirer)
- affections gastro-intestinales telles qu'une accumulation de liquide dans l'abdomen, ulcères (incluant ulcérations buccales), perforation, distension, inflammation, brûlures d'estomac, mauvaise digestion, sécheresse de la bouche
- affections biliaires
- affections musculaires y compris élévation des enzymes musculaires
- modification des taux sanguins de différents sels minéraux
- modification des taux de cholestérol et de graisses dans le sang
- caillots de sang dans les veines ou les poumons
- saignement ou ecchymose

- modification du nombre de cellules sanguines, y compris diminution du nombre de globules rouges (anémie), diminution ou augmentation du nombre de plaquettes
- gonflement des ganglions lymphatiques
- symptômes pseudo-grippaux, frissons, altération de la perception de la température, sueurs nocturnes, bouffées de chaleur
- anxiété et troubles de l'humeur tels que dépression, troubles de l'appétit, modification du poids
- bourdonnements d'oreilles
- vertige (sensations vertigineuses)
- sensation de malaise, y compris perte de connaissance
- troubles nerveux au niveau des extrémités, incluant engourdissement, fourmillements, sensation de brûlure, sensations vertigineuses, tremblements
- affections de la peau telles que nouvelle poussée ou aggravation d'un psoriasis, inflammation de la peau (comme l'eczéma), affections des glandes sudoripares, ulcères, photosensibilité, acné, chute des cheveux, décoloration, décollement des ongles, sécheresse et lésions de la peau
- cicatrisation altérée
- affections des reins et des voies urinaires, y compris altération de la fonction rénale, sang dans les urines et troubles urinaires
- perturbation du cycle menstruel (règles), y compris absence de règles ou règles abondantes ou irrégulières
- affections du sein
- inflammation de l'œil et de la paupière, troubles de la vision, douleur oculaire, troubles de la sécrétion des larmes
- augmentations de certains paramètres sanguins (phosphatase alcaline sanguine augmentée)
- allongement du temps de coagulation

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

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

- aggravation d'une affection appelée dermatomyosite (vue comme une éruption cutanée accompagnant une faiblesse musculaire)
- syndrome de Stevens-Johnson (une affection cutanée grave dont les symptômes précoces comprennent un malaise, de la fièvre, des maux de tête et des éruptions cutanées)
- éruption cutanée inflammatoire (érythème polymorphe)
- Réactions lichénoïdes (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaisons et/ou lignes gris-blanc filiformes sur les muqueuses)

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

- sclérose en plaques*
- syndrome de Guillain-Barré*
- carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau)*
- sarcome de Kaposi, un cancer rare lié à l'infection par l'herpèsvirus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau.

*Ces effets ont été associés à cette classe de médicaments mais la fréquence avec Cimzia n'est pas connue.

Autres effets indésirables

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

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

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Cimzia

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur le stylo après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Les stylos préremplis peuvent être conservés à température ambiante (jusqu'à 25 °C) sur une seule période de 10 jours au maximum et à l'abri de la lumière. Au terme de cette période, les stylos préremplis **doivent être utilisés ou jetés**.

N'utilisez pas ce médicament si la solution a changé de couleur, est trouble ou si vous pouvez y voir des particules.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Cimzia

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

Comment se présente Cimzia et contenu de l'emballage extérieur

Cimzia est une solution injectable fournie en stylo prérempli prêt à l'emploi (AutoClicks). La solution est limpide à opalescente, incolore à jaune.

Une boîte de Cimzia contient :

- deux stylos préremplis AutoClicks de solution et
- deux tampons alcoolisés (pour nettoyer les zones choisies pour les injections).

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

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
(Belgique/Belgien)

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

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma

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

UCB Nordic A/S

Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43-(1) 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM 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

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

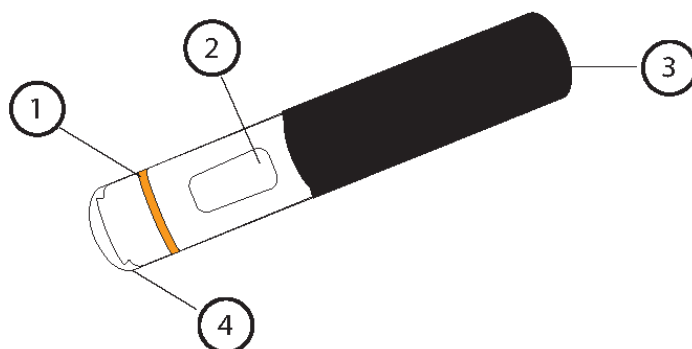
Autres sources d'informations

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

INSTRUCTIONS D'UTILISATION POUR L'INJECTION DE CIMZIA AVEC UN STYLO PRÉREMPLI

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

Ci-dessous le schéma du stylo prérempli AutoClicks



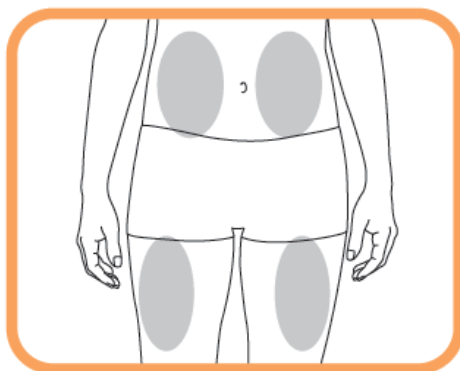
- 1 : Bande orange
- 2 : Fenêtre de visualisation
- 3 : Poignée noire
- 4 : Capuchon transparent

1. Préparation

- Sortez la boîte de Cimzia du réfrigérateur
 - Si le(s) sceau(x) de sécurité est manquant ou cassé – ne pas utiliser et contactez votre pharmacien.
- Retirez les éléments suivants de la boîte de Cimzia et posez-les sur une surface plane et propre :
 - Un ou deux stylo(s) prérempli(s) AutoClicks, en fonction de votre dose prescrite
 - Un ou deux tampon(s) alcoolisé(s)
- Vérifiez la date de péremption sur le stylo et la boîte. N'utilisez pas Cimzia après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur le stylo après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
 - Laissez les stylo(s) prérempli(s) AutoClicks revenir à température ambiante. Cela prendra 30 à 45 minutes. Cela aidera à réduire l'inconfort lors de l'injection. Ne chauffez pas le médicament - laissez-le se réchauffer tout seul
 - N'enlevez pas le capuchon jusqu'à ce que vous soyez prêt à faire l'injection.
- Lavez-vous soigneusement les mains.

2. Choix et préparation du site d'injection

- Choisissez un site sur votre cuisse ou votre ventre.



- Chaque nouvelle injection doit être effectuée au niveau d'un site différent de celui de la dernière injection.
 - N'injectez pas au niveau d'une zone où la peau est rouge, contusionnée ou indurée.
 - Nettoyez le site de l'injection avec le tampon alcoolisé fourni, en réalisant un mouvement circulaire, de l'intérieur vers l'extérieur.
 - Ne touchez plus cette zone avant l'injection.

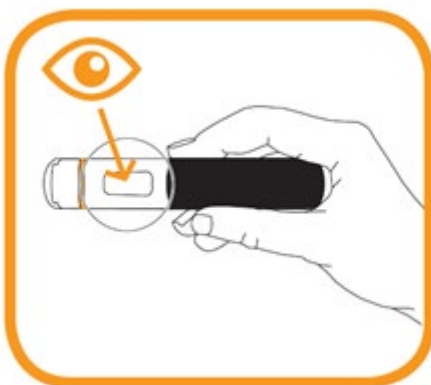
3. Injection

- Le stylo prérempli AutoClicks est conçu pour fonctionner avec précision et en toute sécurité. Toutefois, si l'une des étapes suivantes ne se déroule pas correctement et/ou si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la méthode d'injection, contactez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ne secouez pas le stylo prérempli.



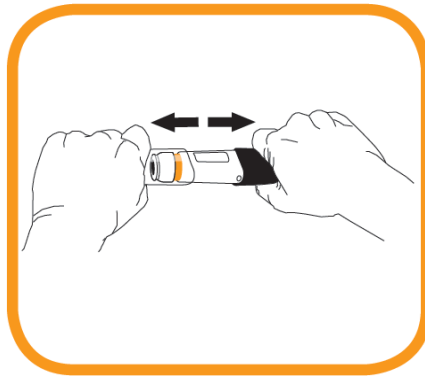
Vérifiez le produit par la fenêtre de visualisation.

- N'utilisez pas le stylo prérempli si la solution est décolorée, trouble ou si vous pouvez y voir des particules.
- Des bulle(s) d'air peuvent être visible(s) - cela est normal. L'injection par voie sous-cutanée d'une solution contenant des bulles d'air est inoffensive.



- Tenez le stylo prérempli fermement d'une main par la poignée noire.

- Saisir le capuchon transparent avec l'autre main et l'enlever en tirant en ligne droite. Ne tournez pas le capuchon lorsque vous le retirez ; cela pourrait endommager le mécanisme interne.



- Injectez dans les 5 minutes après retrait du capuchon. **Ne remettez pas le capuchon.**
- Bien que l'aiguille ne soit pas visible, elle n'est maintenant plus protégée. N'essayez pas de toucher l'aiguille car elle pourrait activer le stylo prérempli. Tenez le stylo prérempli droit (avec un angle de 90 degrés) contre la peau sur la zone préalablement nettoyée (le « site d'injection »).



- Appuyez fermement sur le stylo prérempli contre la peau. L'injection commence quand un premier « clic » se fait entendre et que la bande orange en bas du stylo prérempli disparaît.



- Continuez à tenir fermement le stylo prérempli contre la peau jusqu'à entendre un deuxième « clic », la fenêtre de visualisation devient alors orange. Cela peut prendre jusqu'à 15 secondes. A ce moment, l'injection est terminée. Si la fenêtre de visualisation ne devient pas orange et que vous n'entendez pas un second clic, cela signifie que l'injection n'est pas terminée. Si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la méthode de préparation et d'injection, contactez votre médecin

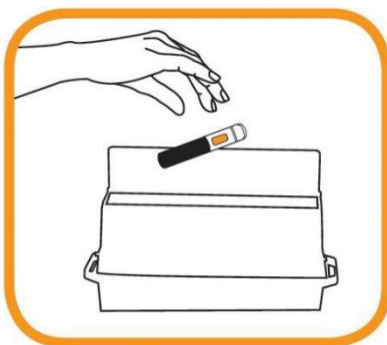
ou votre pharmacien. N'essayez pas de répéter le processus d'injection sans en parler à votre médecin ou à votre pharmacien.



- L'aiguille se replace automatiquement dans le stylo vide. N'essayez pas de toucher l'aiguille.
- Vous pouvez maintenant retirer le stylo utilisé de la peau en le tirant vers le haut avec précaution.
- Comprimez le site d'injection pendant quelques secondes à l'aide d'une compresse.
 - Ne frottez pas le site d'injection.
 - Si nécessaire, vous pouvez recouvrir le site d'injection avec un petit pansement.

4. Après utilisation

- Ne réutilisez pas le stylo. Il n'est pas nécessaire de remettre le capuchon.
- Après l'injection de Cimzia, jetez immédiatement le(s) stylo(s) utilisé(s) dans un récipient spécial comme indiqué par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.



- Tenez ce récipient hors de la vue et de la portée des enfants.
- Si vous avez besoin d'une deuxième injection comme prescrit par votre médecin répétez le processus d'injection à partir de l'Etape 2.