

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cimzia 200 mg solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Le certolizumab pegol est un fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant, dirigé contre le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF 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 en seringue préremplie.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 méthotrexate, 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.

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 méthotrexate.

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 de la polyarthrite rhumatoïde. Une Carte Spéciale de Surveillance devra être remise aux patients traités par Cimzia.

Posologie

La dose initiale recommandée de Cimzia pour les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde est de 400 mg (2 injections de 200 mg chacune, le même jour) aux semaines 0, 2 et 4, suivie d'une dose d'entretien de 200 mg toutes les 2 semaines. Lorsque cela est approprié, l'administration de MTX devra être poursuivie pendant le traitement par Cimzia .

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

Oubli d'une dose

Il faut recommander aux patients qui ont oublié une dose, d'injecter celle-ci dès qu'ils s'en aperçoivent puis, de s'injecter les doses suivantes toutes les 2 semaines aux dates initialement prévues.

Population pédiatrique (< 18 ans)

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

Sujet 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, si leur médecin le juge approprié.

4.3 Contre-indications

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

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections

Les patients doivent être surveillés étroitement afin de détecter les signes et symptômes d'infections, dont la tuberculose, avant, pendant et après le traitement par Cimzia. 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 des conditions sous-jacentes susceptibles de les prédisposer aux infections, y compris un traitement concomitant par des médicaments immunosuppresseurs.

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

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

Tuberculose

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

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

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

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

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

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 Cimzia. 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.

Population pédiatrique

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

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

Evènements neurologiques

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

l'initiation d'un traitement par Cimzia. De rares cas de troubles neurologiques, y compris des troubles convulsifs, des névrites et des neuropathies périphériques, ont été rapportés chez des patients traités par Cimzia.

Hypersensibilité

Au cours des études cliniques, des réactions d'hypersensibilité graves ont été rarement rapportées après administration de Cimzia. En cas de survenue d'une réaction grave, l'administration de Cimzia doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre.

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

Immunosuppression

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

Processus auto-immuns

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

Vaccinations

Il n'y a pas de données disponibles sur la réponse aux vaccinations ou sur la transmission secondaire d'infections par des vaccins vivants chez les patients recevant Cimzia. L'administration de vaccins vivants ou atténués n'est pas recommandée pendant le traitement par Cimzia.

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 de Cimzia 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 quatorze 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.

Sujets 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 sujets 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 de Cimzia 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 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

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

Grossesse

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

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

Allaitement

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

Fécondité

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). La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

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

Cimzia a été étudié chez 2 367 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, dans des études contrôlées et en ouvert d'une durée maximale de 57 mois. Les données du Tableau 1 étaient à l'origine issues des

études pivots contrôlées portant sur 1 774 patients ayant reçu Cimzia et 647 patients ayant reçu un placebo pendant la phase contrôlée.

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

Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'évènements indésirables au cours des études contrôlées a été de 5 % chez les patients traités par Cimzia et de 2,5 % 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 15,5 % des patients traités par Cimzia et 7,6 % des patients recevant le placebo, et "Troubles généraux et anomalies au site d'administration", chez 10,0 % des patients traités par Cimzia et 9,7 % des patients recevant le placebo.

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

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

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
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	vertige
	Rare	acouphènes
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	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
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption
	Peu fréquent	alopécie, nouvelle poussée ou aggravation de psoriasis (incluant psoriasis palmoplantaire pustuleux) et manifestations apparentées, dermatite et eczéma, affection des glandes sudoripares, ulcère cutané, photosensibilité, acné, décoloration de la peau, sécheresse de la peau, des ongles et affections du lit unguéal
	Rare	exfoliation et desquamation cutanées, affections bulleuses, anomalie de la texture des cheveux
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	troubles musculaires, élévation de la créatine phosphokinase sérique
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	insuffisance rénale, hématurie, symptômes vésicaux et urétraux
	Rare	néphropathie (incluant néphrite)

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

* Ces événements indésirables sont liés à la classe des anti-TNF, cependant, leur fréquence avec Cimzia est inconnue.

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

Infections

Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo dans la polyarthrite rhumatoïde, l'incidence des cas d'infections a été de 0,91 par patient-année pour tous les patients traités par Cimzia et de 0,72 par patient-année pour les patients recevant le placebo. Les infections étaient essentiellement des infections des voies respiratoires hautes, des infections à herpès virus, des infections urinaires et des infections des voies respiratoires basses (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo, il y a eu plus de nouveaux cas d'infections graves dans les groupes de traitement par Cimzia (0,06 par patient-année ; toutes doses confondues) que dans les groupes placebo (0,02 par patient-année). Les infections graves incluaient des tuberculoses et des infections opportunistes invasives (par ex. : pneumocystose, œsophagite fongique, nocardiose et zona disséminé). Il n'y a pas de preuve d'une augmentation du risque d'infections en cas d'exposition prolongée dans le temps (voir rubrique 4.4).

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

En dehors des carcinomes cutanés non mélanomes, 30 cancers, y compris 3 cas de lymphomes, ont été observés lors des études cliniques de Cimzia dans la PR au cours desquelles 2 367 patients au total ont été traités, représentant 4 136 patients-année. Le taux d'incidence des lymphomes a été de 0,07 pour 100 patients-année et le taux d'incidence des mélanomes de 0,02 pour 100 patients-année lors des études cliniques de Cimzia dans la polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.4).

Processus auto-immuns

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, 6,4 % des patients traités par Cimzia ont présenté des réactions au site d'injection (érythème, prurit, hématome, douleur, gonflement ou ecchymoses) contre 6,5 % 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.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : 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.

Efficacité clinique

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

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 (0, 2, 4 semaines) avec le MTX 200 mg ou 400 mg toutes les 2 semaines avec le MTX	Evaluation du traitement des signes et symptômes et de l'inhibition des dommages structuraux. Co-critères principaux d'évaluation :

Numéro de l'étude	Nombre de patients	Posologie	Objectifs de l'étude
			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 (0, 2, 4 semaines) avec le MTX 200 mg ou 400 mg toutes les 2 semaines avec le 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.

mTSS : score total de Sharp modifié

Réponse ACR

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

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

Réponse	Etude RA-I Association avec le méthotrexate (24 et 52 semaines)		Etude RA-II Association avec le méthotrexate (24 semaines)	
	Placebo + MTX N = 199	Cimzia 200 mg + MTX toutes les 2 semaines N = 393	Placebo + MTX N = 127	Cimzia 200 mg + MTX toutes les 2 semaines N = 246
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 : * $p \leq 0,01$, ** $p < 0,001$

^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.

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 4.). 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 4. 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.

DS : déviation standard

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

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.

Immunogénicité

Le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion a été de 7,7 % dans les études de phase III contrôlées *versus* placebo dans la PR. Environ un tiers des patients anticorps positifs (2,6 % de la population totale) 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.

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.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

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

Distribution

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

Métabolisme et élimination

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

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

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

Populations particulières

Insuffisant rénal

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

certolizumab pegol devrait dépendre de la fonction rénale mais n'a pas été évaluée chez l'insuffisant rénal.

Insuffisant hépatique

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

Sujet âgé (≥ 65 ans)

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

Sexe

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

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Le certolizumab pegol n'a pas de réactivité croisée avec le TNF de rongeur. C'est pourquoi, les études de toxicologie sur la reproduction ont été réalisées avec un réactif homologue reconnaissant le TNF de rat. L'intérêt de ces données pour l'évaluation du risque humain pourrait être limité. Aucun effet indésirable n'a été observé sur le bien-être maternel ou la fertilité des femelles, les indices de développement embryon-fœtal, péri- et post-natal chez le rat, en utilisant un fragment Fab' de rongeur anti-TNF 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. Il n'a, jusqu'à présent, pas été établi que ces résultats étaient transposables à l'homme.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate de sodium
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

18 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Aucun des composants de la seringue ne contient de latex.

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament est à usage unique.

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

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

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

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

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

EU/1/09/544/001-002

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01 octobre 2009.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

ANNEXE II

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active biologique

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austria

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2)

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS POUR UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) doit s'assurer, avant le lancement, que tous les médecins susceptibles de prescrire ou d'utiliser Cimzia ont reçu les documents d'information suivants :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Le matériel d'information destiné aux médecins
- La Carte de Surveillance du Patient.

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

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

• AUTRES CONDITIONS

Système de pharmacovigilance

Le Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que décrit dans la version 1.0 datée du 28 février 2010 présentée dans le Module 1.8.1. de la demande d'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de Gestion des Risques

Le Titulaire de l'AMM s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites dans le Plan de Pharmacovigilance, inclus dans la version 3.0 (datée du 15 mai 2009) du Plan de Gestion des risques (PGR) adoptée et présentée dans le Module 1.8.2. de la demande d'AMM ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du produit, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation du risque,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne du médicament.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

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

Cimzia 200 mg solution injectable
certolizumab pegol

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

- Solution injectable
- 2 seringues préremplies à usage unique contenant 1 ml de solution injectable.
- 2 tampons alcoolisés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

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

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/09/544/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cimzia 200 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Multipack de 6 (3 boîtes de 2 seringues préremplies et 2 tampons alcoolisés) – avec blue box****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Cimzia 200 mg solution injectable
certolizumab pegol

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

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

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/09/544/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cimzia 200 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMEDIAIRE

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cimzia 200 mg solution injectable
certolizumab pegol

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

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

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/09/544/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cimzia 200 mg

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

ETIQUETTE DE LA SERINGUE

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

Cimzia 200 mg solution injectable
certolizumab pegol
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Cimzia 200 mg solution injectable certolizumab pegol

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

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

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

1. QU'EST-CE QUE CIMZIA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

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 liée à la polyarthrite rhumatoïde. Les médicaments qui se lient au TNF α sont également appelés anti-TNF.

Cimzia est utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère de l'adulte, lorsque les symptômes n'ont pas été contrôlés par d'autres médicaments. Habituellement, Cimzia est utilisé avec un autre médicament appelé méthotrexate. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Cimzia peut être administré seul.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE 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 Cimzia ;
- 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.

Faites attention avec Cimzia

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

Réactions allergiques

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

Infections

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

Insuffisance cardiaque

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

Cancer

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

Autres affections

- 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.

Interventions chirurgicales ou soins dentaires

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

Enfants

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

Prise d'autres médicaments

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).

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Informations importantes concernant certains composants de Cimzia

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

3. COMMENT UTILISER CIMZIA

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La **dose initiale** 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 une semaine sur deux **à partir de la semaine 6**. Le méthotrexate est poursuivi pendant le traitement par Cimzia. Si votre médecin juge que le méthotrexate n'est pas adapté, Cimzia peut être donné seul.

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

Instructions pour la préparation et l'injection de Cimzia

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

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

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

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

Si vous oubliez d'utiliser Cimzia

Si votre médecin vous a autorisé à effectuer vous-même les injections et que vous oubliez de vous faire une injection, vous devez vous injecter Cimzia dès que vous vous en souvenez. Puis, injectez-vous les doses suivantes toutes les 2 semaines aux dates initialement prévues.

Si vous arrêtez d'utiliser Cimzia

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

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

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

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

- Eruption cutanée sévère, urticaire, ou tout autre signe de réaction allergique
- Gonflement du visage, des mains, des pieds (angio-œdème)
- Gêne respiratoire, difficultés à avaler (ces symptômes peuvent avoir des causes multiples)
- Essoufflement lors d'un effort ou en vous allongeant ou gonflement des pieds (insuffisance cardiaque)

- Symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, ecchymoses, saignement, pâleur (pancytopénie, anémie, diminution du nombre de plaquettes, diminution du nombre de globules blancs).

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

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

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

Les effets indésirables peuvent se produire plus ou moins fréquemment, les fréquences sont définies comme suit :

- Très fréquent : concerne au moins 1 patient sur 10.
- Fréquent : concerne au moins 1 patient sur 100 mais moins de 10 patients sur 100.
- Peu fréquent : concerne au moins 1 patient sur 1 000 mais moins de 10 patients sur 1 000.
- Rare : concerne au moins 1 patient sur 10 000 mais moins de 10 patients sur 10 000.
- Très rare : concerne moins de 1 patient sur 10 000.
- Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Effets indésirables fréquents :

- 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.

Effets indésirables peu fréquents :

- allergies, incluant rhinite allergique et réactions allergiques au médicament (y compris choc anaphylactique)
- cancers du sang et du système lymphatique tels que lymphome et leucémie
- cancers des organes solides
- cancers de la peau, lésions 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
- 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, 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
- démangeaisons
- allongement du temps de coagulation

Effets indésirables rares :

- cancer gastro-intestinal, mélanome
- inflammation pulmonaire
- accident vasculaire cérébral, obstruction des vaisseaux sanguins, 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
- augmentation du volume de la rate
- calculs biliaires
- 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)
- modification du taux sanguin d'acide urique (élévation)
- tentative de suicide, altération mentale, délire
- inflammation des nerfs auditif, optique ou de la face, altération de la coordination ou de l'équilibre
- bourdonnements d'oreilles
- 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

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).

Des cas de sclérose en plaques ou de syndrome de Guillain-Barré sont survenus lors de l'utilisation d'autres anti-TNF dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Le risque de sclérose en plaques ou de syndrome de Guillain-Barré avec Cimzia n'est pas connu.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER CIMZIA

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

Ne pas utiliser Cimzia après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur la seringue après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du 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 médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

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.

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

Une boîte de Cimzia contient :

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

Aucun des composants de la seringue ne contient de latex.

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
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 SA/NV Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00	Luxembourg/Luxemburg UCB Pharma SA/NV Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
България Ю СИ БИ България ЕООД Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49	Magyarország UCB Magyarország Kft. Tel.: + 36-(1) 391 0060
Česká republika UCB s.r.o. Tel: + 420 221 773 411	Malta Pharmasud Ltd. Tel: + 356 / 21 37 64 36
Danmark UCB Nordic A/S Tlf: + 45 / 32 46 24 00	Nederland UCB Pharma B.V. Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40
Deutschland UCB Pharma GmbH Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848	Norge UCB Nordic A/S Tlf: + 45 / 32 46 24 00
Eesti UCB Pharma Oy Finland Tel: + 358 10 234 6800	Österreich UCB Pharma GmbH Tel: + 43 (1) 291 80 00
Ελλάδα UCB A.E. Τηλ: + 30 / 2109974000	Polska UCB Pharma Sp. z o.o. Tel.: + 48 22 696 99 20
España UCB Pharma S.A. Tel: + 34 / 91 570 34 44	Portugal UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda. Tel: + 351 / 21 302 5300
France UCB Pharma S.A. Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35	România UCB Pharma Romania S.R.L. Tel: + 40 21 300 29 04
Ireland UCB (Pharma) Ireland Ltd. Tel: + 353 / (0)1-46 37 395	Slovenija Medis, d.o.o. Tel: + 386 1 589 69 00
Ísland Vistor hf. Tel: + 354 535 7000	Slovenská republika UCB s.r.o., organizačná zložka Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Italia UCB Pharma S.p.A. Tel: + 39 / 02 300 791	Suomi/Finland UCB Pharma Oy Finland Puh/Tel: + 358 10 234 6800
Κύπρος Lifepharma (Z.A.M.) Ltd Τηλ: + 357 22 34 74 40	Sverige UCB Nordic A/S Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00
Latvija UCB Pharma Oy Finland Tel: + 358 10 234 6800	United Kingdom UCB Pharma Ltd. Tel : + 44 / (0)1753 534 655
Lietuva UCB Pharma Oy Finland Tel: + 358 10 234 6800	

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

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

INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION ET L'INJECTION DE CIMZIA

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

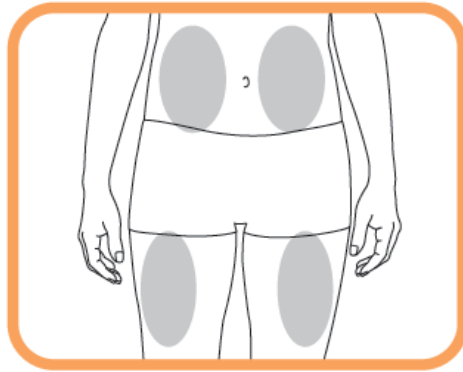
Cette solution injectable ne doit pas être mélangée avec un autre médicament dans la même seringue.

1. Préparation

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

2. Choix et préparation du site d'injection

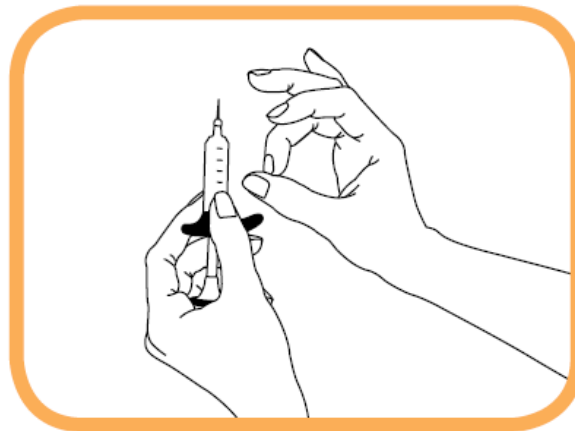
- Choisissez un endroit sur votre cuisse ou votre ventre.



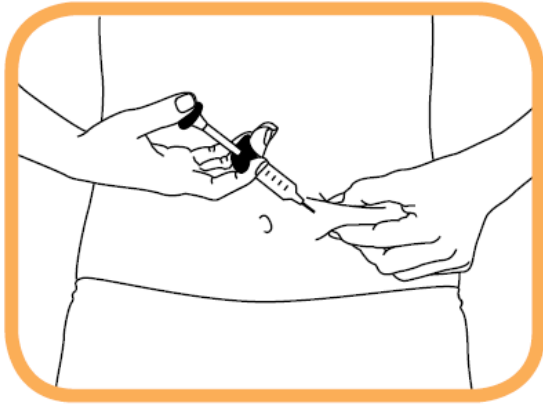
- Chaque nouvelle injection doit être effectuée dans un site différent de celui de la dernière injection.
 - N'injectez pas à un endroit où la peau est rouge, contusionnée ou dure.
 - Nettoyez l'endroit de l'injection avec le tampon alcoolisé présent dans la boîte, par un mouvement circulaire, de l'intérieur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

3. Injection de Cimzia

- Ne secouez PAS la seringue.
- Enlevez le capuchon de l'aiguille en prenant bien soin de ne pas toucher l'aiguille et de ne pas la mettre au contact d'une surface étrangère.
- Tenez la seringue avec l'aiguille vers le haut.
- Tapotez la seringue pour faire remonter les éventuelles bulles d'air.



- Poussez lentement le piston jusqu'à expulser les éventuelles bulles d'air. Arrêtez dès qu'une petite goutte de liquide apparaît à l'extrémité 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, poussez toute l'aiguille dans la peau.
 - Poussez le piston pour injecter la solution. Cela peut prendre 10 secondes pour vider la seringue.
 - Quand la seringue est vide, retirez délicatement l'aiguille de la peau, en respectant le même angle d'inclinaison qu'au moment de l'introduction.
 - Relâchez la peau que vous teniez avec la première main.
 - Comprimez le site d'injection pendant quelques secondes à l'aide d'une compresse. Ne frottez pas le site d'injection. Si nécessaire, vous pouvez recouvrir la zone d'injection avec un petit pansement.
- 4. Elimination du matériel**
- Les seringues de Cimzia ne doivent JAMAIS être réutilisées. Ne recapuchonnez JAMAIS une aiguille.
 - Après l'injection de Cimzia, jetez immédiatement la seringue utilisée dans un récipient spécial comme indiqué par votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
 - Tenez ce récipient hors de la portée et de la vue des enfants.