

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda ampułkostrzykawka zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

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

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Cimzia w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwrheumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARDs), w tym na metotreksat, jest niewystarczająca.

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

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

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

#### Dawkowanie

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

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

#### Pominięcie dawki

Pacjenci, którzy pominęli dawkę produktu Cimzia powinni przyjąć następną dawkę tak szybko jak tylko sobie o niej przypomną i następnie kontynuować stosowanie produktu co 2 tygodnie, zgodnie z zaleconym przez lekarza schematem dawkowania.

#### Dzieci i młodzież (< 18 lat)

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

#### Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

#### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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

#### Sposób podawania

Lek należy podawać tylko we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość ampułkostrzykawki (1 ml). Miejsca odpowiednie do wykonania wstrzyknięcia to udo lub brzuch. Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt Cimzia, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

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

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

#### Zakażenia

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

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

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

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów typowe objawy zakażenia, w tym gorączka, mogą być słabiej wyrażone z przyczyn związanych z chorobą podstawową lub przyjmowanymi lekami. Dlatego wczesne wykrywanie każdego zakażenia, w szczególności nietypowych obrazów klinicznych

ciężkiego zakażenia, ma kluczowe znaczenie w celu zmniejszenia opóźnień w diagnozowaniu i wdrażaniu odpowiedniego leczenia.

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

### Gruźlica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cimzia i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

#### Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

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

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

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

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

#### *Nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży*

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

#### Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

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

#### Zastoinowa niewydolność serca

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

#### Reakcje hematologiczne

Rzadko donoszono o występowaniu pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej, w związku z zastosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Cimzia opisywano działania

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

#### Zaburzenia neurologiczne

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

#### Reakcje nadwrażliwości

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

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

#### Immunosupresja

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

#### Autoimmunizacja

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

#### Szczepienia

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

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

#### Jednoczesne stosowanie innych leków biologicznych

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

#### Operacje chirurgiczne

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

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

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku

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

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

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

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

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

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

#### Kobiety w wieku rozrodczym

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

## Ciąża

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

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

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

## Karmienie piersią

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

## Płodność

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

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

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

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

### **4.8 Działania niepożądane**

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

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

W kontrolowanych badaniach klinicznych, odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wynosił 5% w przypadku pacjentów leczonych produktem Cimzia i 2,5% w przypadku pacjentów otrzymujących placebo.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem opryszczki, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)
	Niezbyt często	posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny), gruźlica, zakażenia grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne),
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Nowotwory krwi i układu chłonnego (włączając chłoniaki i białaczki), guzy narządów mięszkowych, raki skóry nie będące czerniakiem, zmiany przedrakowe (w tym leukoplakia jamy ustnej, znamiona barwnikowe) guzy łagodne i torbiele (w tym brodawczaki skórne)
	Rzadko	nowotwory żołądka i jelit, czerniak złośliwy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)
	Niezbyt często	niedokrwistość, limfadenopatia, małopłytkowość, trombocytoza
	Rzadko	pancytopenia, splenomegalia, erytrocytoza, nieprawidłowa morfologia krwinek białych
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	zapalenia naczyń, toczeń rumieniowaty, nadwrażliwość na leki (w tym wstrząs anafilaktyczny), zaburzenia alergiczne, dodatnie wyniki oznaczeń autoprzeciwciał
	Rzadko	obrzęk naczynioruchowy, sarkoidoza, choroba posurowicza, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty)
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	zaburzenia tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Rzadko	hemosyderoza
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	lęk i zaburzenia nastroju (w tym objawy towarzyszące)
	Rzadko	próba samobójcza, majaczenie, osłabienie sprawności intelektualnej
Zaburzenia układu nerwowego	Często	bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia
	Niezbyt często	neuropatie obwodowe, zawroty głowy, drżenie mięśniowe
	Rzadko	drgawki, zapalenie nerwu czaszkowego, zaburzenia koordynacji ruchów lub równowagi
	Nieznana	stwardnienie rozsiane*, zespół Guillain-Barré*
Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia), zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia,
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	zawroty głowy pochodzenia obwodowego
	Rzadko	szum w uszach
Zaburzenia serca	Niezbyt często	kardiomiopatie (w tym niewydolność serca), niedokrwienie związane z chorobami tętnic wieńcowych, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca
	Rzadko	zapalenie osierdzia, blok przedsionkowo-komorowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	krwotok lub krwawienie (o dowolnej lokalizacji), nadkrzepliwość (w tym zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej), omdlenia, obrzęki (w tym obwodowe, twarzy), siniaki (w tym krwiaki, wybroczyny)
	Rzadko	udar mózgu, stwardnienie tętnic, zjawisko Raynauda, sinica marmurkowata, teleangiektazje
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	astma i objawy pokrewne, wysięk opłucnowy i objawy towarzyszące, przekrwienie i zapalenie dróg oddechowych, kaszel
	Rzadko	śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	nudności
	Niezbyt często	wodobrzusze, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka i jelit (o dowolnej lokalizacji), zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej i gardłowej
	Rzadko	odynofagia, wzmożona motoryka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)
	Niezbyt często	hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
	Rzadko	kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Niezbyt często	łysienie, wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowa dłoni) i zaburzenia pokrewne, zapalenie skóry i egzema, zaburzenie gruczołów potowych, owrzodzenia skórne, nadwrażliwość na światło, trądzik, przebarwienia skóry, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia
	Rzadko	złuszczenie skóry, choroby pęcherzowe, zaburzenia struktury włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w moczu, zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej
	Rzadko	nefropatia (w tym zapalenie nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi
	Rzadko	dysfunkcje płciowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	dreszcze, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca
	Rzadko	przetoki (o dowolnej lokalizacji)
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu krzepnięcia
	Rzadko	zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	uszkodzenia skóry, zaburzenia gojenia

\* Zdarzenia te są powiązane z grupą inhibitorów TNF, ale przypadki zachorowania osób stosujących produkt Cimzia nie są znane.

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

#### Zakażenia

W badaniach klinicznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów, z grupą kontrolną placebo, częstość występowania nowych przypadków zakażeń wynosiła 0,91 pacjentolat u wszystkich osób leczonych produktem Cimzia w porównaniu z 0,72 pacjentolat w grupie otrzymującej placebo. Zakażenia te obejmowały głównie zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusem opryszczki, zakażenia dróg moczowych i zakażenia dolnych dróg oddechowych (patrz punkt 4.3 i 4.4).

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo występowało więcej nowych przypadków ciężkich zakażeń w grupach leczonych produktem Cimzia (0,06 pacjentolat dla wszystkich dawek) w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo (0,02 pacjentolat). Do wspomnianych ciężkich zakażeń należały: gruźlica oraz inwazyjne zakażenia oportunistyczne (np. pneumocystoza, grzybicze zapalenie przełyku, nokardioza i półpasiec rozsiany). Brak dowodów świadczących o zwiększonym ryzyku zakażeń w przypadku długotrwałego stosowania leku (patrz punkt 4.4).

### Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów z udziałem 2 367 pacjentów, co odpowiadało 4 136 pacjentolat, zaobserwowano (z wyjątkiem raków skóry nie będących czerniakiem) 30 nowotworów złośliwych, w tym 3 przypadki chłoniaka. W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów, przypadki chłoniaka występowały z częstością 0,07 na 100 pacjentolat, a czerniaka złośliwego z częstością 0,02 na 100 pacjentolat (patrz punkt 4.4).

### Autoimmunizacja

Wśród pacjentów, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w okresie wyjściowym, u 16,7% pacjentów przyjmujących produkt Cimzia wystąpiły dodatnie miana ANA w porównaniu z 12,0% pacjentów z grupy placebo. U pacjentów, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA (ang. *anti-double-stranded DNA – anti-dsDNA*) w okresie wyjściowym, u 2,2% pacjentów stosujących produkt Cimzia wystąpiły dodatnie miana przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA, w porównaniu z 1,0% pacjentów z grupy placebo. Zarówno w badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, jak i badaniach otwartych będących przedłużeniem poprzednich badań z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przypadki zespołu toczeniopodobnego zgłaszano rzadko. Istnieją rzadkie doniesienia dotyczące innych schorzeń o podłożu immunologicznym, związek przyczynowy z zastosowaniem produktu Cimzia jest nieznany. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Cimzia na rozwój chorób autoimmunologicznych.

### Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniach klinicznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów, z grupą kontrolną placebo, u 6,4% pacjentów stosujących produkt Cimzia wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia (rumień, swędzenie, krwihak, ból, obrzęk lub wylew podskórny) w porównaniu z 6,5% pacjentów otrzymujących placebo. U 1,5% pacjentów stosujących produkt Cimzia obserwowano ból w miejscu wstrzyknięcia, żaden z tych przypadków nie spowodował wycofania z badania.

## **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

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

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

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

#### Skuteczność kliniczna

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

**Tabela 2. Opis badań klinicznych**

Numer badania	Liczba pacjentów	Schemat dawkowania	Cele badania
RA-I (52 tygodnie)	982	400 mg (tydzień 0,2,4) z MTX  200 mg lub 400 mg co 2 tygodnie z MTX	Ocena skuteczności leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz hamowania uszkodzeń strukturalnych. Współistniejące pierwszorzędowe punkty końcowe: ACR20 w 24 tygodniu i zmiana mTTS w 52 tygodniu w stosunku do punktu wyjściowego.
RA-II (24 tygodnie)	619	400 mg (tydzień 0,2,4) z MTX  200 mg lub 400 mg co 2 tygodnie z MTX	Ocena skuteczności leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz hamowania uszkodzeń strukturalnych. Pierwszorzędowy punkt końcowy: ACR20 w 24 tygodniu.

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

#### Odpowiedź według kryteriów ACR

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

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

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

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

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

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

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

#### Odpowiedź radiologiczna

W badaniu RA-I uszkodzenia strukturalne stawów oceniano za pomocą badania radiologicznego i wyrażano jako zmianę w skali mTSS (zmodyfikowana całkowita skala Sharpa, ang. *modified Total Sharp Score - mTSS*) i jej składowych: skali oceny nadżerek i skali oceny zwężenia szpary stawowej (JSN) w 52. tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi. W tygodniu 24 i 52 stwierdzono znacząco mniejszy radiologiczny postęp u pacjentów stosujący produkt Cimzia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz tabela 4). U 52% pacjentów w grupie otrzymującej placebo nie stwierdzono postępu zmian radiologicznych (mTSS ≤ 0,0) w 52 tygodniu, w porównaniu do 69% pacjentów z grup terapeutycznych otrzymujących produkt Cimzia w dawce 200 mg.

**Tabela 4. Zmiany w ciągu 12 miesięcy w badaniu RA-I**

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

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

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

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

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

#### Immunogenność

W badaniach klinicznych III fazy z grupą kontrolną placebo, całkowity odsetek pacjentów, u których występowały przeciwciała przeciwko produktowi Cimzia (wykrywane co najmniej jednokrotnie) wynosił 7,7%. U około jednej trzeciej pacjentów z dodatnimi wynikami badań wykrywających przeciwciała (2,6% całkowitej populacji) stwierdzono przeciwciała o działaniu neutralizującym *in vitro*. W punkcie początkowym badania, u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne leki immunosupresyjne (MTX) częstość występowania przeciwciał była mniejsza niż u pacjentów nie przyjmujących leków immunosupresyjnych. Wytwarzanie przeciwciał wiązało się ze zmniejszeniem stężenia leku w osoczu, a u niektórych pacjentów towarzyszyła temu mniejsza skuteczność działania

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

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

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

### Biotransformacja i eliminacja

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

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

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

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

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

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

### Płeć

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

### Związek między właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi

W oparciu o dane z badań klinicznych II i III fazy populacyjna zależność typu ekspozycja-odpowiedź została ustalona na podstawie średniego stężenia certolizumabu pegol w osoczu w okresie pomiędzy

kolejnymi dawkami ( $C_{avg}$ ) a skutecznością leku (odpowiedź ACR 20). Typowe  $C_{avg}$  zapewniające połowę maksymalnej wartości prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi ACR 20 (EC50) wynosiło 17  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 10-23  $\mu\text{g/ml}$ ).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan  
Sodu chlorek  
Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

### 6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

Żaden ze składników strzykawki nie zawiera lateksu.

Wielkość opakowań: 2 ampułkostrzykawki i 2 gaziki nasączone alkoholem, oraz opakowanie zbiorcze zawierające 6 ampułkostrzykawek (3 opakowania po 2 ampułkostrzykawki) i 6 gazików nasączonych alkoholem (3 opakowania po 2 gaziki).

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do użytku jednorazowego.

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

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

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

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

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

EU/1/09/544/001-002

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

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

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

12/2012

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