

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Η κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε ένα ml.

Η κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη είναι ένα ανασυνδυασμένο, εξανθρωπισμένο κλάσμα αντισώματος Fab' έναντι του παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (TNF α), ο οποίος εκφράζεται σε *Escherichia coli* και συζεύγνυται με το polyethylene glycol (PEG).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Διαυγές έως ιριδίζον γαλακτώδες, άχρωμο έως κίτρινο διάλυμα. Το pH του διαλύματος είναι περίπου 4.7.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Cimzia σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής, ενεργής ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA) σε ενήλικες ασθενείς, στους οποίους η ανταπόκριση σε τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (DMARD) συμπεριλαμβανομένης της MTX, αποδείχθηκε ανεπαρκής. Το Cimzia μπορεί να χορηγηθεί σαν μονοθεραπεία σε περιπτώσεις δυσανεξίας στη MTX ή όταν η συνεχιζόμενη θεραπεία με MTX είναι ακατάλληλη
- τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού και προϊούσας RA σε ενήλικες που δεν έχουν λάβει MTX ή άλλα DMARD στο παρελθόν.

Το Cimzia σε συνδυασμό με MTX, έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει την εξέλιξη της βλάβης των αρθρώσεων όπως αυτή μετρήθηκε ακτινολογικά και βελτιώνει την φυσική λειτουργία.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Το Cimzia ενδείκνυται για την αντιμετώπιση σοβαρής, ενεργής αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, που περιλαμβάνει:

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ) (γνωστή επίσης ως αξονική σπονδυλαρθρίτιδα με ακτινογραφικά ευρήματα)

Ενήλικες με σοβαρή ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα οι οποίοι παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή έχουν δυσανεξία σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα ΑΣ (γνωστή επίσης ως μη-ακτινογραφική αξονική σπονδυλαρθρίτιδα)

Ενήλικες με σοβαρή ενεργό αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα ΑΣ αλλά με αντικειμενικά σημεία φλεγμονής, όπως διαπιστώνεται μέσω αυξημένης C-αντιδρώσας πρωτεΐνης

(CRP) και /ή μέσω μαγνητικής τομογραφίας (MRI), οι οποίοι παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή έχουν δυσανεξία σε ΜΣΑΦ.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Cimzia, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργής ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, στους οποίους η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με DMARD αποδείχθηκε ανεπαρκής.

Το Cimzia μπορεί να χορηγηθεί σαν μονοθεραπεία σε περιπτώσεις δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη ή όταν η συνεχιζόμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη είναι ακατάλληλη.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Το Cimzia ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες που είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

Για λεπτομέρειες σχετικά με τις θεραπευτικές επιδράσεις, βλ. παράγραφο 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η εποπτεία της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία των παθήσεων για τις οποίες το Cimzia έχει ένδειξη. Στους ασθενείς πρέπει να δοθεί η ειδική κάρτα υπενθύμισης του ασθενούς.

Δοσολογία

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, ψωρίαση κατά πλάκας

Δόση φόρτισης

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Cimzia για ενήλικες ασθενείς είναι 400 mg (χορηγούμενα ως 2 υποδόριες ενέσεις των 200 mg η κάθε μία) τις εβδομάδες 0, 2 και 4. Για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και την ψωριασική αρθρίτιδα, η χορήγηση MTX πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Cimzia, όποτε αρμόζει.

Δόση συντήρησης

Ρευματοειδή αρθρίτιδα

Μετά την αρχική δόση, η συνιστώμενη δόση συντήρησης του Cimzia για ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι 200 mg κάθε 2 εβδομάδες. Μόλις επιβεβαιωθεί η κλινική ανταπόκριση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο ενός εναλλακτικού δοσολογικού σχήματος συντήρησης των 400 mg κάθε 4 εβδομάδες. Η χορήγηση MTX πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Cimzia, όποτε αρμόζει.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Μετά την αρχική δόση, η συνιστώμενη δόση συντήρησης του Cimzia για ενήλικες ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα είναι 200 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 400 mg κάθε 4 εβδομάδες. Μετά από τουλάχιστον 1 έτος θεραπείας με Cimzia, σε ασθενείς με διατηρούμενη ύφεση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μειωμένης δόσης συντήρησης 200 mg κάθε 4 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1).

Ψωριασική αρθρίτιδα

Μετά την αρχική δόση, η συνιστώμενη δόση συντήρησης του Cimzia για ενήλικες ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα είναι 200 mg κάθε 2 εβδομάδες. Μόλις επιβεβαιωθεί η κλινική ανταπόκριση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο ενός εναλλακτικού δοσολογικού σχήματος συντήρησης των 400 mg κάθε 4 εβδομάδες. Η χορήγηση MTX πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Cimzia, όποτε αρμόζει.

Για τις παραπάνω ενδείξεις, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως εντός 12 εβδομάδων θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να

επανεξετασθεί προσεκτικά σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ενδείξεις θεραπευτικής ωφέλειας εντός των πρώτων 12 εβδομάδων της θεραπείας.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Μετά την αρχική δόση, η δόση συντήρησης του Cimzia για ενήλικες ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας είναι 200 mg κάθε 2 εβδομάδες. Μπορεί να εξεταστεί η χορήγηση 400 mg κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση (βλ. παράγραφο 5.1).

Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ενήλικες με ψωρίαση κατά πλάκας υποδεικνύουν ότι κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως εντός 16 εβδομάδων θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να επανεξετάζεται προσεκτικά σε ασθενείς που δεν επιδεικνύουν θεραπευτικό όφελος εντός των πρώτων 16 εβδομάδων θεραπείας. Η κατάσταση μερικών ασθενών που επιδεικνύουν αρχικά μερική ανταπόκριση ενδέχεται, στη συνέχεια, να παρουσιάσει βελτίωση με τη συνέχιση της θεραπείας πέραν των 16 εβδομάδων.

Παράλειψη δόσης

Σε όσους ασθενείς παραλείπουν μια δόση πρέπει να συσταθεί να χορηγήσουν την επόμενη ένεση του Cimzia μόλις το θυμηθούν και να συνεχίσουν τις επόμενες δόσεις σύμφωνα με τις οδηγίες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας < 18 ετών)

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Cimzia δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της ηλικίας σε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση στο σύνολο των ασθενών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Το Cimzia δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δοσολογία (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το συνολικό περιεχόμενο (1 ml) της προγεμισμένης σύριγγας πρέπει να χορηγείται ως υποδόρια ένεση μόνο. Κατάλληλα σημεία για τη χορήγηση της ένεσης περιλαμβάνουν το μηρό ή την κοιλιακή χώρα.

Μετά την κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική χορήγησης της ένεσης, οι ασθενείς μπορούν να χορηγήσουν οι ίδιοι την ένεση στον εαυτό τους χρησιμοποιώντας την προγεμισμένη σύριγγα, αν ο θεράπων ιατρός τους κρίνει ότι είναι κατάλληλο και με ιατρική παρακολούθηση, όπως απαιτείται. Η προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από επαγγελματίες υγείας. Ο ιατρός θα πρέπει να συζητήσει με τον ασθενή σχετικά με το ποια επιλογή τύπου ένεσης είναι η πιο κατάλληλη.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργός φυματίωση ή άλλες σοβαρές λοιμώξεις, όπως σηψαιμία ή ευκαιριακές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίας NYHA III/IV) (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχθυλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Λοιμώξεις

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Cimzia. Επειδή για την απομάκρυνση της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης από τον οργανισμό μπορεί να απαιτηθούν μέχρι και 5 μήνες, η παρακολούθηση πρέπει να συνεχισθεί καθ' όλο το χρονικό αυτό διάστημα (βλ. παράγραφο 4.3).

Η θεραπεία με το Cimzia δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με κλινικά σημαντική ενεργό λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένων χρόνιων ή τοπικών λοιμώξεων, μέχρις ότου η λοίμωξη τεθεί υπό έλεγχο (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν νέα λοίμωξη, ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με το Cimzia, πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η χορήγηση του Cimzia πρέπει να διακόπτεται εάν ο ασθενής αναπτύξει νέα σοβαρή λοίμωξη, μέχρι να τεθεί υπό έλεγχο η λοίμωξη. Οι ιατροί πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν εξετάζουν τη χορήγηση του Cimzia σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας ή ευκαιριακής λοίμωξης ή με υποκείμενες καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να προδιαθέσουν τους ασθενείς σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της ταυτόχρονης χρήσης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα μπορεί να μην εκδηλώσουν τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της λοίμωξης, όπως είναι ο πυρετός, εξαιτίας της νόσου τους και των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων. Επομένως, ο έγκαιρος εντοπισμός οποιασδήποτε λοίμωξης, ιδιαίτερα των άτυπων κλινικών εκδηλώσεων σοβαρής λοίμωξης, είναι ύψιστης σημασίας για να ελαχιστοποιηθούν οι καθυστερήσεις στη διάγνωση και την έναρξη θεραπείας.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν Cimzia, έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας και της φυματίωσης (συμπεριλαμβανομένης της κεγχροειδούς, της γενικευμένης και της εξωπνευμονικής νόσου) και άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων (π.χ. ιστοπλάσμωση, λοίμωξη από *nocardia*, λοίμωξη από *candida*). Ορισμένα από τα συμβάντα αυτά ήταν θανατηφόρα.

Φυματίωση

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Cimzia, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογηθούν για την ύπαρξη τόσο ενεργής όσο και ανενεργής (λανθάνουσας) φυματίωσης. Η αξιολόγηση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομερές ιατρικό ιστορικό του ασθενούς με ατομικό ιστορικό φυματίωσης ή πιθανή προηγούμενη έκθεση σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση και προηγούμενη ή/και υπάρχουσα θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Σε όλους τους ασθενείς πρέπει να διεξάγονται κατάλληλοι προκαταρκτικοί έλεγχοι, π.χ. δερματική δοκιμασία φυματίνης και ακτινογραφία θώρακος (μπορεί να υπάρχουν κατά τόπους συστάσεις). Συνιστάται η διεξαγωγή αυτών των εξετάσεων να καταγράφεται στην ειδική κάρτα υπενθύμισης του ασθενούς. Υπενθυμίζεται στους υπεύθυνους συνταγογράφησης ο κίνδυνος ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στη δερματική δοκιμασία φυματίνης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή νόσο ή σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Εάν διαγνωσθεί ενεργός φυματίωση πριν τη θεραπεία ή κατά τη διάρκειά της, δεν πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με Cimzia και πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.3).

Εάν υπάρχει υποψία ανενεργής (λανθάνουσας) φυματίωσης, ο ασθενής πρέπει να απευθύνεται σε ιατρό με ειδικευση στη θεραπεία της φυματίωσης. Σε οποιαδήποτε από τις παρακάτω περιπτώσεις, πρέπει να εξετασθεί προσεκτικά το ισοζύγιο ωφέλειας / κινδύνου της θεραπείας με Cimzia.

Εάν διαγνωσθεί λανθάνουσα φυματίωση, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη αντιφυματική θεραπεία, πριν την έναρξη της θεραπείας με το Cimzia και σύμφωνα με τις τοπικές συστάσεις. Σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργής φυματίωσης, στους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί ο κατάλληλος κύκλος θεραπείας, και σε ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για φυματίωση, παρά το αρνητικό τεστ για λανθάνουσα φυματίωση, πρέπει επίσης να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης αντιφυματικής θεραπείας πριν την έναρξη της θεραπείας με

Cimzia. Πριν την έναρξη θεραπείας με Cimzia, αν υπάρχει πιθανότητα για λανθάνουσα λοίμωξη φυματίωσης πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο διεξαγωγής βιολογικών ελέγχων αξιολόγησης της ύπαρξης φυματίωσης, ανεξάρτητα από προηγούμενο εμβολιασμό με BCG.

Παρά την προηγούμενη ή ταυτόχρονη προφυλακτική θεραπεία για τη φυματίωση, περιπτώσεις ενεργού φυματίωσης έχουν συμβεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF - ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Cimzia. Μερικοί ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί με επιτυχία σε θεραπεία για ενεργό φυματίωση έχουν επανεμφανίσει φυματίωση ενώ βρισκόταν σε θεραπεία με Cimzia.

Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι σε περίπτωση εμφάνισης ενδείξεων/συμπτωμάτων που υποδηλώνουν φυματίωση (δηλ. επίμονος βήχας, φυσική εξάντληση/απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός, νωθρότητα) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Cimzia πρέπει να ζητάνε τη συμβουλή ιατρού.

Επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV)

Έχει εμφανισθεί επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν TNF-ανταγωνιστή συμπεριλαμβανομένης της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης, οι οποίοι είναι χρόνιοι φορείς αυτού του ιού (δηλ., αντιγόνο επιφανείας θετικό). Ορισμένα περιστατικά είχαν θανατηφόρα κατάληξη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για λοίμωξη με HBV πριν την έναρξη της θεραπείας με Cimzia. Στους ασθενείς που είναι θετικοί για λοίμωξη με HBV, συνιστάται να αναζητούν τη συμβουλή ενός γιατρού με ειδικευση στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β.

Οι φορείς του HBV που έχουν ανάγκη θεραπείας με Cimzia πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργής λοίμωξης με HBV καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τον τερματισμό της θεραπείας. Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα για τη θεραπεία των ασθενών που είναι φορείς του HBV με αντι-ική θεραπεία σε συνδυασμό με θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή για την πρόληψη επανενεργοποίησης του HBV. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν επανενεργοποίηση του HBV, το Cimzia θα πρέπει να διακόπτεται και να αρχίζει αποτελεσματική αντι-ική θεραπεία με κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Ο πιθανός ρόλος της θεραπείας με ανταγωνιστές του TNF στην ανάπτυξη κακοηθειών δεν είναι γνωστός. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση της θεραπείας με TNF-ανταγωνιστές σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή όταν εξετάζεται η συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσουν κακοήθεια.

Σύμφωνα με τα τωρινά δεδομένα, δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης λεμφωμάτων, λευχαιμίας ή άλλων κακοηθειών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ανταγωνιστή του TNF.

Σε κλινικές δοκιμές με το Cimzia και άλλους ανταγωνιστές του TNF, στους ασθενείς που έλαβαν ανταγωνιστές του TNF έχουν αναφερθεί περισσότερα περιστατικά λεμφώματος και άλλων κακοηθειών απ' ό,τι στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8). Στη μετεγκριτική περίοδο, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λευχαιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές του TNF. Υπάρχει αυξημένος υποκείμενος κίνδυνος λεμφώματος και λευχαιμίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα με μακροχρόνια, ιδιαίτερα ενεργή φλεγμονώδη νόσο, που περιπλέκει την εκτίμηση του κινδύνου.

Δεν έχουν διεξαχθεί δοκιμές, στις οποίες να περιλαμβάνονται ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή μελέτες όπου γίνεται συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν κακοήθεια, ενώ λαμβάνουν το Cimzia.

Καρκίνοι του δέρματος

Μελάνωμα και καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (Merkel cell carcinoma) έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές συμπεριλαμβανομένης της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται περιοδική εξέταση δέρματος, ιδιαίτερα για τους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του δέρματος

Παιδιατρική κακοήθεια

Στη μετεγκριτική περίοδο έχουν αναφερθεί κακοήθειες, κάποιες από τις οποίες θανατηφόρες, σε παιδιά, εφήβους και νέους ενήλικες (ηλικίας μέχρι 22 ετών) που έλαβαν ανταγωνιστές του TNF (έναρξη θεραπείας ≤ 18 ετών). Οι μισές κατά προσέγγιση περιπτώσεις ήταν λεμφώματα. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις αντιπροσωπεύουν μια πληθώρα διαφορετικών νεοπλασιών και συμπεριλαμβάνουν σπάνιες νεοπλασίες συνήθως συσχετιζόμενες με ανοσοκαταστολή. Ο κίνδυνος εμφάνισης κακοήθειας σε παιδιά και εφήβους που λαμβάνουν ανταγωνιστές του TNF δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατοσπληνικού T-cell λεμφώματος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές. Αυτός ο σπάνιος τύπος T-cell λεμφώματος έχει πολύ επιθετική πορεία και είναι συνήθως θανατηφόρος. Οι περισσότερες περιπτώσεις έχουν παρατηρηθεί σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με νόσο Crohn ή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία με τα ανοσοκατασταλτικά αζαθειοπρίνη ή/και 6-μερκαπτοπουρίνη ταυτόχρονα με έναν TNF-ανταγωνιστή πριν ή κατά τη διάγνωση. Ο κίνδυνος εμφάνισης ηπατοσπληνικού T-cell λεμφώματος σε ασθενείς που λαμβάνουν Cimzia δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Σε διερευνητική κλινική δοκιμή, όπου αξιολογήθηκε η χρήση ενός άλλου ανταγωνιστή του TNF, του infliximab, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), στους ασθενείς που έλαβαν infliximab παρατηρήθηκαν περισσότερες κακοήθειες, κυρίως στους πνεύμονες ή την κεφαλή και τον τράχηλο, από ό,τι στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστορικό έντονου καπνίσματος. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιείται ένας ανταγωνιστής του TNF σε ασθενείς με ΧΑΠ, καθώς και σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας εξαιτίας του έντονου καπνίσματος.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Το Cimzia αντενδείκνυται σε μέτρια ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3). Σε μία κλινική δοκιμή με άλλον ανταγωνιστή του TNF, παρατηρήθηκε επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και αύξηση της θνησιμότητας εξαιτίας της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ελάμβαναν το Cimzia αναφέρθηκαν επίσης περιστατικά συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Το Cimzia πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίας NYHA I/II). Η θεραπεία με το Cimzia πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν νέα συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή επιδείνωσή τους.

Αιματολογικές αντιδράσεις

Αναφορές πανκυτταροπενίας, συμπεριλαμβανομένης της απλαστικής αναιμίας σημειώθηκαν σπάνια με τους ανταγωνιστές του TNF. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στο αιματολογικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένης της ιατρικά σημαντικής κυτταροπενίας (π.χ. λευκοπενία, πανκυτταροπενία, και θρομβοπενία) έχουν αναφερθεί με το Cimzia (βλ. παράγραφο 4.8). Σε όλους τους ασθενείς πρέπει να συσταθεί να επισκεφθούν αμέσως τον γιατρό εάν αναπτύξουν σημεία και συμπτώματα που αποτελούν ένδειξη αιματολογικών δυσκρασιών ή λοίμωξης (π.χ. επίμονος πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα) ενώ λαμβάνουν το Cimzia. Η διακοπή της θεραπείας με το Cimzia πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς με επιβεβαιωμένες σημαντικές αιματολογικές διαταραχές.

Νευρολογικά συμβλήματα

Η χρήση των ανταγωνιστών του TNF έχει συσχετιστεί με σπάνια περιστατικά νέας εκδήλωσης ή παρόξυνσης των κλινικών συμπτωμάτων ή/και ακτινογραφικών ενδείξεων απομυελινωτικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσες απομυελινωτικές διαταραχές ή με πρόσφατη εκδήλωση αυτών, οι ωφέλειες και οι κίνδυνοι της

θεραπείας με ανταγωνιστές του TNF πρέπει να εξετασθούν προσεκτικά πριν την έναρξη της θεραπείας με Cimzia. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Cimzia έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά νευρολογικών διαταραχών, όπως σπασμοί, νευρίτιδα και περιφερική νευροπάθεια.

Υπερευαισθησία

Μετά τη χορήγηση του Cimzia, έχουν αναφερθεί σπάνια σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Κάποιες από τις αντιδράσεις αυτές εμφανίστηκαν μετά την πρώτη χορήγηση του Cimzia. Αν παρατηρηθούν σοβαρές αντιδράσεις, πρέπει να διακοπεί αμέσως η χορήγηση του Cimzia και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Cimzia σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας με έναν άλλο ανταγωνιστή του TNF. Σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται προσοχή.

Ευαισθησία στο λάτεξ

Το προστατευτικό της βελόνης εντός του αφαιρούμενου καλύμματος της προγεμισμένης σύριγγας του Cimzia περιέχει παράγωγο λάτεξ από φυσικό ελαστικό (βλ. παράγραφο 6.5). Η επαφή με φυσικό ελαστικό λάτεξ μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σε άτομα που είναι ευαίσθητα σε λάτεξ. Δεν έχει ανιχνευθεί αντιγονική πρωτεΐνη με λάτεξ μέχρι στιγμής στο αφαιρούμενο κάλυμμα της βελόνης της προγεμισμένης σύριγγας του Cimzia. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως ο δυνητικός κίνδυνος εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε άτομα με ευαισθησία στο λάτεξ.

Ανοσοκαταστολή

Δεδομένου ότι ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου (TNF) μεσολαβεί στη φλεγμονή και ρυθμίζει την κυτταρική ανοσοαπάντηση, υπάρχει η πιθανότητα οι ανταγωνιστές του TNF, συμπεριλαμβανομένου του Cimzia, να προκαλέσουν ανοσοκαταστολή, επηρεάζοντας την άμυνα του ξενιστή έναντι λοιμώξεων και κακοηθειών.

Αυτοανοσία

Η θεραπεία με το Cimzia μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό αντιτυρινικών αντισωμάτων (ANA) και, όχι συχνά στην ανάπτυξη συνδρόμου προσομοιάζοντος με λύκο (βλ. παράγραφο 4.8). Η επίπτωση της μακροχρόνιας θεραπείας με Cimzia στην ανάπτυξη των αυτοάνοσων νοσημάτων δεν είναι γνωστή. Αν ένας ασθενής αναπτύξει συμπτώματα που αποτελούν ένδειξη συνδρόμου προσομοιάζοντος με λύκο μετά τη θεραπεία με Cimzia, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί. Η χορήγηση του Cimzia δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε πληθυσμό ασθενών με ερυθηματώδη λύκο (βλ. παράγραφο 4.8).

Εμβολιασμοί

Οι ασθενείς, που λαμβάνουν Cimzia είναι δυνατό να υποβληθούν σε εμβολιασμούς, αλλά όχι με ζώντες μικροοργανισμούς. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την απόκριση στους εμβολιασμούς με ζώντες μικροοργανισμούς ή σε δευτερογενή μετάδοση της λοίμωξης από εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς σε ασθενείς που λαμβάνουν Cimzia. Τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με το Cimzia.

Σε ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, εντοπίστηκε παρόμοια απόκριση αντισωμάτων, στους ασθενείς που έλαβαν Cimzia και σε εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο, όταν το πολυσακχαριδικό εμβόλιο έναντι πνευμονιόκοκκου και το εμβόλιο κατά του ιού της γρίπης χορηγήθηκαν ταυτόχρονα με Cimzia. Οι ασθενείς, που έλαβαν ταυτόχρονα Cimzia και μεθοτρεξάτη είχαν μικρότερη χυμική απόκριση σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο Cimzia. Η κλινική σημασία του ευρήματος αυτού δεν είναι γνωστή.

Συγχορήγηση με άλλους βιολογικούς παράγοντες

Σε κλινικές δοκιμές με ταυτόχρονη χορήγηση anakinra (ενός ανταγωνιστή της ιντερλευκίνης-1) ή abatacept (ενός CD28 ρυθμιστή) και ενός άλλου ανταγωνιστή του TNF, του etanercept, παρατηρήθηκαν σοβαρές λοιμώξεις και ουδετεροπενία, χωρίς επιπλέον ωφέλεια, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με τον ανταγωνιστή του TNF. Λόγω της φύσης των ανεπιθύμητων ενεργειών που

παρατηρούνται με τον συνδυασμό του ανταγωνιστή του TNF, etanercept και είτε το abatacept είτε το anakinra, παρόμοιες τοξικότητες μπορεί επίσης να προκύψουν με το συνδυασμό του anakinra ή του abatacept και άλλων TNF-ανταγωνιστών. Επομένως, η χρήση της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε συνδυασμό με το anakinra ή το abatacept δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Χειρουργείο

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια στις χειρουργικές επεμβάσεις ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Cimzia. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης, που είναι 14 ημέρες, πρέπει να ληφθεί υπόψη αν προγραμματίζεται να διεξαχθεί χειρουργική επέμβαση. Αν σε έναν ασθενή απαιτηθεί χειρουργική επέμβαση ενώ λαμβάνει θεραπεία με Cimzia, πρέπει να υπάρχει προσεκτική παρακολούθηση για εκδήλωση λοιμώξεων και να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα.

Προσδιορισμός χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Cimzia, έχει παρατηρηθεί στρέβλωση των αποτελεσμάτων ορισμένων προσδιορισμών πηκτικότητας. Το Cimzia μπορεί να προκαλέσει ψευδώς αυξημένα αποτελέσματα στον προσδιορισμό aPTT σε ασθενείς με διαταραχές πηκτικότητας. Η επίδραση αυτή έχει παρατηρηθεί στη δοκιμασία PTT-Lupus Anticoagulant (LA) και στην δοκιμασία Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT), δοκιμασίες Automate από την Diagnostica Stago, και HemosIL APTT-SP liquid και HemosIL δοκιμασίες λυοφιλοποιημένου πυριτίου της Instrumentation Laboratories. Ενδεχομένως να επηρεασθούν και τα αποτελέσματα άλλων προσδιορισμών aPTT. Δεν υπάρχει απόδειξη ότι η θεραπεία με το Cimzia έχει επίδραση στην πηκτικότητα *in vivo*. Αφού οι ασθενείς λάβουν Cimzia, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην ερμηνεία των μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων πηκτικότητας. Δεν έχει παρατηρηθεί μεταβολή των αποτελεσμάτων προσδιορισμών του χρόνου θρομβίνης (TT) και του χρόνου προθρομβίνης (PT).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκε φαινομενικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων στους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών, σε σύγκριση με τα νεαρότερης ηλικίας άτομα, αν και η εμπειρία είναι περιορισμένη. Απαιτείται προσοχή κατά την αντιμετώπιση ηλικιωμένων ασθενών και ιδιαίτερη προσοχή όσον αφορά την εκδήλωση λοιμώξεων.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η συγχρόνηση θεραπείας με μεθοτρεξάτη, κορτικοστεροειδή, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και αναλγητικά, δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

Ο συνδυασμός της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης με anakinra ή abatacept δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συγχρόνηση του Cimzia με τη μεθοτρεξάτη δεν είχε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μεθοτρεξάτης. Σε σύγκριση μεταξύ μελετών, η φαρμακοκινητική της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης φάνηκε πως ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε στο παρελθόν σε υγιή άτομα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Η χρήση επαρκών αντισυλληπτικών μέτρων για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Για γυναίκες που προγραμματίζουν κύηση, θα πρέπει να αξιολογείται η κλινική ανάγκη για συνεχιζόμενη θεραπεία με Cimzia. Εάν ληφθεί η απόφαση να απομακρυνθεί το Cimzia από το σώμα πριν από τη σύλληψη, η αντισύλληψη θα πρέπει να συνεχιστεί για 5 μήνες μετά την τελευταία δόση του Cimzia (βλ. παράγραφο 5.2).

Κύηση

Δεδομένα στον άνθρωπο

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων (περισσότερες από 1500 κύησεις κατά τις οποίες υπήρξε έκθεση στο Cimzia κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου) από προοπτικά αναφερόμενες κύησεις με γνωστές εκβάσεις κύησης καταδεικνύουν την μη ύπαρξη συγγενών δυσπλασιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό. Η συνεχής συλλογή δεδομένων βρίσκεται σε εξέλιξη με την αναφορά περιστατικών φαρμακοεπαγρύπνησης και τη λειτουργία μητρώου κύησεων.

Σε ένα μητρώο κύησεων (μελέτη OTIS), το ποσοστό μειζόνων συγγενών διαμαρτιών στα ζώντα βρέφη ήταν 15/132 (11,4%) σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με Cimzia τουλάχιστον κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και 8/126 (6,3%) σε γυναίκες με τις ίδιες ενδείξεις νόσου, οι οποίες, όμως, δεν έλαβαν θεραπεία με Cimzia (σχετικός κίνδυνος 1,85, 95% CI 0,74 έως 4,60). Παρόμοια συσχέτιση παρατηρήθηκε όταν οι γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με Cimzia συγκρίθηκαν με γυναίκες χωρίς νόσο σύμφωνη με τις εγκεκριμένες ενδείξεις του Cimzia (ποσοστό 10/126 [7,9%] και σχετικός κίνδυνος 1,65, 95% CI 0,75 έως 3,64). Δεν προσδιορίστηκε κανένα μοτίβο μειζόνων ή ελασσόνων διαμαρτιών. Δεν υπήρχαν διακριτές διαφορές μεταξύ της ομάδας που έλαβε θεραπεία με Cimzia και των δύο ομάδων σύγκρισης ως προς την αυτόματη αποβολή, τις σοβαρές ή ευκαιριακές λοιμώξεις, τη νοσηλεία και τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα εμβόλια στα παιδιά που παρακολούθηθηκαν έως την ηλικία των 5 ετών. Δεν αναφέρθηκαν θνησιγένειες ή διακοπή κύησης στο σκέλος του Cimzia, ενώ αναφέρθηκαν 2 θνησιγένειες και 3 διακοπές κύησης στο σκέλος της νόσου χωρίς έκθεση. Η ερμηνεία των δεδομένων ενδέχεται να επηρεάστηκε λόγω των μεθοδολογικών περιορισμών της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων του μικρού μεγέθους δείγματος και του μη τυχαιοποιημένου σχεδιασμού.

Σε μια κλινική μελέτη 21 γυναικών που λάμβαναν Cimzia κατά τη διάρκεια της κύησης, οι συγκεντρώσεις της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης στο πλάσμα ήταν εντός του εύρους των συγκεντρώσεων που παρατηρούνται σε ενήλικες ασθενείς που δεν είναι έγκυοι (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε μια κλινική μελέτη, 16 γυναίκες έλαβαν κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη (200 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 400 mg κάθε 4 εβδομάδες) κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι συγκεντρώσεις της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης στο πλάσμα που μετρήθηκαν σε 14 βρέφη κατά τη γέννηση ήταν κάτω του ορίου ποσοτικού προσδιορισμού (Below the Limit of Quantification, BLQ) σε 13 δείγματα. Στο ένα δείγμα ήταν 0,042 µg/ml με αναλογία βρέφους/μητέρας στο πλάσμα κατά τη γέννηση 0,09%. Την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8, οι συγκεντρώσεις σε όλα τα βρέφη ήταν BLQ. Η κλινική σημασία των χαμηλών επιπέδων της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης για τα βρέφη είναι άγνωστη. Συνιστάται η αναμονή για 5 μήνες κατ' ελάχιστο μετά την τελευταία χορήγηση του Cimzia στη μητέρα κατά την κύηση πριν από τον εμβολιασμό με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς (π.χ. εμβολιασμό με BCG), εκτός εάν το όφελος από τον εμβολιασμό σαφώς υπερτερεί του θεωρητικού κινδύνου από τον εμβολιασμό των βρεφών με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς.

Δεδομένα στα ζώα

Μελέτες σε ζώα με αντι-TNF-α τροφτικού, δεν κατέδειξαν διαταραχή της γονιμότητας ή βλάβη στο έμβρυο. Εντούτοις, αυτά δεν είναι επαρκή όσον αφορά την τοξικότητα της αναπαραγωγικής ικανότητας στον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3). Όταν το Cimzia χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης, μπορεί να επηρεάσει τις φυσιολογικές ανοσοαπαντήσεις του νεογνίου, λόγω της αναστολής του TNFα.

Μη κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η ποσότητα ενός ομόλογου Fab' κλάσματος της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης (περιοχή μη Fc) που μεταφέρεται διά μέσω του πλακούντα είναι μικρή ή αμελητέα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Cimzia θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν είναι κλινικά απαραίτητο. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Θηλασμός

Το Cimzia μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Σε μια κλινική μελέτη σε 17 θηλάζουσες γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με Cimzia, η ποσότητα της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης που μεταφέρθηκε από το πλάσμα στο μητρικό γάλα ήταν ελάχιστη. Το ποσοστό της δόσης του Cimzia που λαμβάνει η μητέρα και μεταφέρεται στο βρέφος σε μια τυπική περίοδο 24 ωρών εκτιμήθηκε από 0,04% έως 0,30%. Επιπλέον, επειδή η κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη είναι μια πρωτεΐνη που αποικοδομείται στον γαστρεντερικό σωλήνα μετά την από του στόματος χορήγηση, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα αναμένεται να είναι πολύ χαμηλή σε ένα βρέφος που θηλάζει.

Γονιμότητα

Έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στις μετρήσεις κινητικότητας του σπέρματος και τάση για μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων στα αρσενικά τρωκτικά χωρίς εμφανή επίπτωση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Σε κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της επίδρασης της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης στις παραμέτρους ποιότητας σπέρματος, 20 υγιείς άρρενες εθελοντές τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εφάπαξ μια υποδόρια δόση κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης 400 mg ή εικονικού φαρμάκου. Κατά τη διάρκεια των 14 εβδομάδων της παρακολούθησης, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της θεραπείας με την κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη στις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Cimzia μπορεί να επηρεάσει σε μικρό βαθμό την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μετά τη χορήγηση του Cimzia μπορεί να παρατηρηθεί ζάλη (συμπεριλαμβανομένου λιγγού, οπτικής διαταραχής και κόπωσης) (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Cimzia έχει μελετηθεί σε 4.049 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε ελεγχόμενες και ανοικτές δοκιμές διάρκειας μέχρι 92 μηνών.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι ασθενείς, που ελάμβαναν Cimzia εκτέθηκαν στο φάρμακο περίπου 4 φορές περισσότερο σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Η διαφορά αυτή στην έκθεση οφείλεται κυρίως στο ότι οι ασθενείς, που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο είναι πιθανότερο να αποσυρθούν πρόωρα. Επίσης, στις μελέτες RA-I και RA-II υπήρχε υποχρεωτική απόσυρση των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία την Εβδομάδα 16, και οι περισσότεροι από αυτούς ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Το ποσοστό των ασθενών, που διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων δοκιμών ήταν 4,4% για τους ασθενείς που ελάμβαναν Cimzia και 2,7% για τους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εμφανίστηκαν συχνότερα ανήκαν στις εξής κατηγορίες συστήματος οργάνων: Λοιμώξεις και παρασιτώσεις, που αναφέρθηκαν στο 14,4% των ασθενών που έλαβαν Cimzia και στο 8,0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Γενικές διαταραχές και αντιδράσεις στα σημεία χορήγησης, που αναφέρθηκαν στο 8,8% των ασθενών που έλαβαν Cimzia και στο 7,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, και διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, που αναφέρθηκαν στο 7,0% των ασθενών που έλαβαν Cimzia και στο 2,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Το Cimzia μελετήθηκε αρχικά σε 325 ασθενείς με ενεργό αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα) για χρονικό διάστημα έως 4 έτη στην κλινική μελέτη AS001 που περιελάμβανε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο 24 εβδομάδων ακολουθούμενη από μια τυφλή ως προς την δόση περίοδο 24 εβδομάδων και μία ανοικτή περίοδο 156 εβδομάδων. Το Cimzia μελετήθηκε, στη συνέχεια, σε 317 ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα σε μια ελεγχόμενη μελέτη με εικονικό φάρμακο για 52 εβδομάδες (AS0006). Το Cimzia μελετήθηκε, επίσης, σε ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα) σε μία κλινική μελέτη για έως και 96 εβδομάδες, η οποία περιελάμβανε ανοικτή περίοδο εισαγωγικής θεραπείας 48 εβδομάδων (N=736), ακολουθούμενη από ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση 48 εβδομάδων (N=313) για ασθενείς σε διατηρούμενη ύφεση (C-OPTIMISE). Το Cimzia μελετήθηκε επίσης σε μια μελέτη ανοικτής επισημάνσης διάρκειας 96 εβδομάδων σε 89 ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα οι οποίοι είχαν ιστορικό τεκμηριωμένων εξάρσεων πρόσθιας ραγοειδίτιδας. Και στις 4 μελέτες συνολικά, το προφίλ ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφαλείας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα καθώς και με την προηγούμενη εμπειρία με το Cimzia.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Cimzia μελετήθηκε σε 409 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα για χρονικό διάστημα έως 4 έτη στην κλινική μελέτη PsA001 που περιελάμβανε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο 24 εβδομάδων ακολουθούμενη από μια τυφλή ως προς την δόση 24 εβδομάδων και μία ανοικτή περίοδο 168 εβδομάδων. Το προφίλ ασφάλειας του Cimzia στους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφαλείας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα καθώς και με την προηγούμενη εμπειρία με το Cimzia.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Το Cimzia μελετήθηκε σε 1112 ασθενείς με ψωρίαση σε ελεγχόμενες και ανοικτής επισημάνσης μελέτες για έως και 3 έτη. Στο πρόγραμμα της φάσης III, μετά την αρχική περίοδο και την περίοδο συντήρησης, ακολούθησε μία ανοικτή περίοδος 96 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 5.1). Τα προφίλ μακροπρόθεσμης ασφάλειας της δόσης Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες και της δόσης Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες ήταν γενικά παρόμοια και σε συμφωνία με την προηγούμενη εμπειρία με το Cimzia.

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών μέχρι την Εβδομάδα 16, το ποσοστό των ασθενών με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν 3,5% για το Cimzia και 3,7% για το εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ήταν 1,5% για ασθενείς που λάμβαναν Cimzia και 1,4% για ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν έως την Εβδομάδα 16 ανήκαν στις εξής κατηγορίες οργανικού συστήματος: Λοιμώξεις και παρασιτώσεις, με αναφορά στο 6,1% των ασθενών με Cimzia και στο 7% των ασθενών με εικονικό φάρμακο, Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης, με αναφορά στο 4,1% των ασθενών με Cimzia και στο 2,3% των ασθενών με εικονικό φάρμακο και Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, με αναφορά στο 3,5% των ασθενών με Cimzia και στο 2,8% των ασθενών με εικονικό φάρμακο.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις, βάσει κυρίως της εμπειρίας των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών και περιπτώσεων μετά την κυκλοφορία, τουλάχιστον όσον αφορά στο Cimzia, καταγράφονται στον Πίνακα 1 παρακάτω, σύμφωνα με τη συχνότητα και την κατηγορία οργανικού συστήματος. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1 **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές δοκιμές και μετεγκριτικά**

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	βακτηριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένου αποστήματος), ιογενείς λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένου του έρπητα ζωστήρα, του ιού του θηλώματος και της γρίπης)
	Όχι συχνές	σηψαιμία (συμπεριλαμβανομένης της πολυοργανικής ανεπάρκειας, σηπτικής καταπληξίας), φυματίωση (συμπεριλαμβανομένης της κεχροειδούς, της διαδιδόμενης και της εξωπνευμονικής νόσου), μυκητιασικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνει ευκαιριακές)
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)	Όχι συχνές	κακοήθειες αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένων λεμφώματος και λευχαιμίας), συμπαγείς όγκοι, καρκίνοι του δέρματος εκτός μελανώματος, προκαρκινικές βλάβες (συμπεριλαμβανομένων της στοματικής λευκοπλακίας, του μελανοκυτταρικού σπύλου), καλοήθειες όγκοι και κύστες (συμπεριλαμβανομένου του θηλώματος του δέρματος).
	Σπάνιες	όγκοι του γαστρεντερικού συστήματος, μελάνωμα
	Μη γνωστή	Καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (Merkel cell carcinoma) *, σάρκωμα Kaposi
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	ηωσινοφιλικές διαταραχές, λευκοπενία (συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας, λεμφοπενίας)
	Όχι συχνές	αναιμία, λεμφαδενοπάθεια, θρομβοπενία, θρομβοκυττάρωση
	Σπάνιες	πανκυτταροπενία, σπληνομεγαλία, ερυθροκυττάρωση, μη φυσιολογική μορφολογία λευκών αιμοσφαιρίων
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	αγγειίτιδες, ερυθματώδης λύκος, υπερευαισθησία στα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας), αλλεργικές διαταραχές, θετικά αυτοαντισώματα
	Σπάνιες	αγγειονευρωτικό οίδημα, σαρκοείδωση, ορονοσία, υποδερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του οξώδους ερυθήματος), επιδείνωση συμπτωμάτων δερματομυοσίτιδας**
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Σπάνιες	διαταραχές του θυρεοειδούς
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Όχι συχνές	ηλεκτρολυτικές διαταραχές, δυσλιπιδαιμία, διαταραχές της όρεξης, αλλαγή του σωματικού βάρους
	Σπάνιες	αιμοσιδήρωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	άγχος και διαταραχές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένων των σχετιζόμενων συμπτωμάτων)
	Σπάνιες	απόπειρα αυτοκτονίας, παραλήρημα, επηρεασμένη διανοητική κατάσταση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	κεφαλαλγίες (συμπεριλαμβανομένης της ημικρανίας), διαταραχές αισθητικότητας
	Όχι συχνές	περιφερικές νευροπάθειες, ζάλη, τρόμος
	Σπάνιες	σπασμός, φλεγμονή κρανιακού νεύρου, μη φυσιολογικός συντονισμός ή ισορροπία

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
	Μη γνωστή	σκλήρυνση κατά πλάκας*, σύνδρομο Guillain-Barré*
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης όρασης) – φλεγμονή των οφθαλμών και των βλεφάρων, διαταραχή δακρύρροιας
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Εμβοές, ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	καρδιομυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας), ισχαιμικές διαταραχές των στεφανιαίων αρτηριών, αρρυθμίες (συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής), αίσθημα παλμών
	Σπάνιες	περικαρδίτιδα, κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	υπέρταση
	Όχι συχνές	αιμορραγία (σε οποιαδήποτε περιοχή), υπερπηκτικότητα (συμπεριλαμβανομένης της θρομβοφλεβίτιδας, πνευμονικής εμβολής), συγκοπή, οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού, του προσώπου), εκχυμώσεις (συμπεριλαμβάνονται αιμάτωμα, πετέχειες)
	Σπάνιες	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αρτηριοσκλήρυνση, φαινόμενο Raynaud, δικτυωτή πελλίωση, τελαγγειεκτασία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Όχι συχνές	άσθμα και σχετικά συμπτώματα, υπεζωκοτική συλλογή και συμπτώματα, συμφόρηση του αναπνευστικού και φλεγμονή, βήχας
	Σπάνιες	διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	ναυτία
	Όχι συχνές	ασκίτης, εξέλκωση του γαστρεντερικού και διάτρηση, φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα (σε οποιαδήποτε περιοχή), στοματίτιδα, δυσπεψία, διάταση της κοιλίας, ξηρότητα του στοματοφάρυγγα
	Σπάνιες	οδονοφαγία, υπερκινητικότητα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της αύξησης των ηπατικών ενζύμων)
	Όχι συχνές	ηπατοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της κίρρωσης), χολόσταση, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος
	Σπάνιες	χολολιθίαση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	εξάνθημα
	Όχι συχνές	αλωπεκία, νεοεμφανιζόμενη ή επιδεινούμενη ψωρίαση (συμπεριλαμβανομένης ψωρίασης παλαμών και πελμάτων και φλυκταινώδους ψωρίασης) και σχετικές καταστάσεις, δερματίτιδα και έκζεμα, διαταραχή των ιδρωτοποιών αδένων, δερματικό έλκος, φωτοευαισθησία, ακμή, αποχρωματισμός δέρματος, ξηροδερμία, διαταραχές των ονύχων και της κοίτης του όνυχια
	Σπάνιες	αποφολίδωση και απολέπιση δέρματος, φολιδώδεις καταστάσεις, διαταραχή της υφής τριχώματος, σύνδρομο Stevens-Johnson**, πολύμορφο ερύθημα**, λειχηνοειδείς αντιδράσεις

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	μυϊκές διαταραχές, αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	νεφρική δυσλειτουργία, αίμα στα ούρα, συμπτώματα από την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα
	Σπάνιες	νεφροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της νεφρίτιδας)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	διαταραχές του καταμήνιου κύκλου και αιμορραγικές διαταραχές της μήτρας (συμπεριλαμβανομένης της αμηνόρροιας), διαταραχές του μαστού
	Σπάνιες	σεξουαλική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	πυρεξία, άλγος (κάθε περιοχή), εξασθένιση, κνησμός (κάθε περιοχή), αντιδράσεις της θέσης ένεσης
	Όχι συχνές	ρίγος, γριππώδης συνδρομή, αλλαγή της αντίληψης θερμοκρασίας, νυκτερινοί ιδρώτες, έξαψη
	Σπάνιες	συρίγγιο (οιασδήποτε θέσης)
Παρακλινικές εξετάσεις	Όχι συχνές	αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, παρατεταμένος χρόνος πήξης
	Σπάνιες	αύξηση ουρικού οξέος αίματος
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Όχι συχνές	δερματικές βλάβες, καθυστερημένη επούλωση

*Οι ενέργειες αυτές έχουν συσχετισθεί με την κατηγορία των ανταγωνιστών του TNF, αλλά η συχνότητα εμφάνισής τους με την κερτολιζουμάπη πολυαιθυλενογλυκόλη δεν είναι γνωστή.

**Αυτές οι ενέργειες έχουν συσχετισθεί με την κατηγορία των ανταγωνιστών του TNF.

Οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν όχι συχνά με το Cimzia σε άλλες ενδείξεις: στένωση και αποφράξεις του γαστρεντερικού σωλήνα, επιδείνωση της γενικής φυσικής κατάστασης, αυτόματη αποβολή και αζωοσπερμία.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Η συχνότητα των νέων λοιμώξεων σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν 1,03 ανά έτος έκθεσης ασθενών για όλους τους ασθενείς που έλαβαν Cimzia και 0,92 ανά έτος έκθεσης ασθενών για όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο. Οι λοιμώξεις ήταν κυρίως λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, λοιμώξεις του ουροποιητικού, και λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού και λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα. (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρατηρήθηκαν περισσότερα νέα περιστατικά σοβαρών λοιμώξεων στις ομάδες θεραπείας του Cimzia (0,07 ανά έτος έκθεσης ασθενών για όλες τις δόσεις), σε σύγκριση με τις ομάδες εικονικού φαρμάκου (0,02 ανά έτος έκθεσης ασθενούς). Οι συχνότερες σοβαρές λοιμώξεις περιελάμβαναν την πνευμονία, τη φυματίωση. Οι σοβαρές λοιμώξεις περιελάμβαναν επίσης και τις διηθητικές ευκαιριακές λοιμώξεις, (π.χ. πνευμονία από *pneumocystis*, μυκητιασική οισοφαγίτιδα, λοίμωξη από *nocardia* και επιδείνωση έρπητα ζωστήρα). Δεν υπάρχουν δεδομένα αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων κατά τη συνέχιση της έκθεσης με την πάροδο του χρόνου (βλ. παράγραφο 4.4).

Το ποσοστό επίπτωσης νέων περιπτώσεων σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές για την ψωρίαση ήταν 1,37 ανά έτος έκθεσης ασθενών για όλους τους ασθενείς που έλαβαν Cimzia και 1,59 ανά έτος έκθεσης ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι λοιμώξεις αποτελούνταν κυρίως από λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και λοιμώξεις από ιούς (συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων του έρπητα). Η επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,02 ανά έτος

έκθεσης ασθενών για ασθενείς που έλαβαν Cimzia. Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Δεν υπάρχουν στοιχεία αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων με τη συνεχή έκθεση κατά την πάροδο του χρόνου.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Με την εξαίρεση των καρκίνων του δέρματος εκτός μελανώματος, στις κλινικές δοκιμές όπου το Cimzia χορηγήθηκε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, όπου υποβλήθηκαν συνολικά σε θεραπεία 4.049 ασθενείς, αριθμός που αντιστοιχεί σε 9.277 έτη έκθεσης ασθενών, παρατηρήθηκαν 121 κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένων 5 περιστατικών λεμφώματος. Περιστατικά λεμφώματος παρατηρήθηκαν σε συχνότητα 0,05 ανά 100 έτη έκθεσης ασθενών και μελάνωμα σε συχνότητα 0,08 ανά 100 έτη έκθεσης ασθενών με το Cimzia σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4). Ένα περιστατικό λεμφώματος παρατηρήθηκε επίσης στη Φάσης III κλινική δοκιμή σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα.

Εκτός του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος, παρατηρήθηκαν 11 κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένης 1 περίπτωσης λεμφώματος, στις κλινικές δοκιμές ψωρίασης του Cimzia, στις οποίες χορηγήθηκε θεραπεία σε 1112 ασθενείς, που αντιπροσώπευαν 2300 έτη έκθεσης ασθενών.

Αυτοανοσία

Στις πιλοτικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας, για τα άτομα τα οποία ανέπτυξαν αρνητικούς τίτλους ANA κατά την έναρξη, το 16,7% εκείνων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Cimzia, ανέπτυξαν θετικούς τίτλους ANA, σε σύγκριση με το 12,0% των ατόμων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε άτομα με αρνητικούς τίτλους anti-dsDNA αντισωμάτων κατά την έναρξη, το 2,2% των ασθενών που έλαβαν Cimzia ανέπτυξαν θετικούς τίτλους anti-dsDNA αντισωμάτων, σε σύγκριση με το 1,0% των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τόσο στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο όσο και στις ανοικτές κλινικές δοκιμές παρακολούθησης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα περιστατικά συνδρόμου προσομοιάζοντας με ερυθματώδη λύκο παρατηρήθηκαν όχι συχνά. Υπήρξαν σπάνιες αναφορές άλλων καταστάσεων, στις οποίες μεσολαβεί το ανοσοποιητικό. Η αιτιακή συσχέτιση με το Cimzia δεν είναι γνωστή. Η επίπτωση της μακροχρόνιας θεραπείας με Cimzia στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων δεν είναι γνωστή.

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, το 5,8% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Cimzia ανέπτυξαν αντιδράσεις στη θέση ένεσης όπως ερύθημα, κνησμό, αιμάτωμα, άλγος, οίδημα ή μώλωπα, σε σύγκριση με το 4,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Άλγος στη θέση ένεσης, παρατηρήθηκε στο 1,5% των ασθενών, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Cimzia, και κανένα περιστατικό δεν οδηγήθηκε σε απόσυρση του φαρμάκου.

Αυξήσεις επιπέδων κρεατινικής φωσφοκινάσης

Η συχνότητα των αυξήσεων των επιπέδων της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK) ήταν γενικά υψηλότερη σε ασθενείς με Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα σε σύγκριση με τον πληθυσμό με ΡΑ. Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα τόσο στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (2,8% έναντι 0,4% των πληθυσμών με Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα και ΡΑ, αντίστοιχα) όσο και στους ασθενείς που έλαβαν Cimzia (4,7% έναντι 0,8% των πληθυσμών με Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα και ΡΑ, αντίστοιχα). Οι αυξήσεις των επιπέδων της CPK στη μελέτη της Αξονικής Σπονδυλαρθρίτιδας ήταν ως επί το πλείστον ήπιες έως μέτριες, παροδικής φύσης και αγνώστου κλινικής σημασίας, ενώ κανένα περιστατικό δεν οδήγησε σε απόσυρση του φαρμάκου.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν παρατηρήθηκε περιοριστική της δόσης τοξικότητα κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών. Χορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις μέχρι 800 mg υποδορίως και 20 mg/kg ενδοφλεβίως. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε ανεπιθύμητη αντίδραση ή ενέργεια και να ξεκινήσει αμέσως η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (TNFα), κωδικός ATC: L04AB05.

Μηχανισμός δράσης

Το Cimzia έχει υψηλή συγγένεια για τον ανθρώπινο TNFα και συνδέεται με έναν συντελεστή αποσύνδεσης (KD) 90 pM. Ο TNFα είναι μία πολύ σημαντική προφλεγμονώδης κυτταροκίνη με κεντρικό ρόλο στις φλεγμονώδεις διεργασίες. Το Cimzia εξουδετερώνει επιλεκτικά τον TNFα (IC₉₀ 4 ng/ml για την αναστολή του ανθρώπινου TNFα σε *in vitro* ποσοτικό προσδιορισμό κυτταροτοξικότητας ινοσαρκώματος τρωκτικών L929), αλλά δεν εξουδετερώνει τη λεμφοτοξίνη α (TNFβ).

Το Cimzia έχει αποδειχθεί ότι εξουδετερώνει τον διαλυτό, συνδεόμενο με τη μεμβράνη, ανθρώπινο TNFα κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Η επώαση μονοκυττάρων με το Cimzia οδήγησε σε δόσοεξαρτώμενη αναστολή του επαγόμενου από το LPS TNFα και παραγωγή IL 1β σε ανθρώπινα μονοκύτταρα.

Το Cimzia δεν περιέχει κάποια περιοχή κλάσματος (Fc), η οποία μπορεί να κρυσταλλοποιηθεί και που συνήθως παρατηρείται στο πλήρες αντίσωμα και επομένως δεν ενεργοποιεί το συμπλήρωμα ή δεν προκαλεί εξαρτώμενη από τα αντισώματα μεσολαβούμενη από τα κύτταρα κυτταροτοξικότητα *in vitro*. Δεν επάγει απόπτωση *in vitro* στα ανθρώπινα περιφερικά παραγόμενα από το αίμα μονοκύτταρα ή λεμφοκύτταρα ή αποκοκκίωση των ουδετεροφίλων.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Cimzia αξιολογήθηκαν σε 2 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλές, κλινικές δοκιμές σε ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), στους οποίους έγινε διάγνωση, σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR), την RA-I (RAPID 1) και την RA-II (RAPID 2). Οι ασθενείς είχαν οίδημα και άλγος σε ≥ 9 αρθρώσεις ο καθένας και είχαν ενεργό RA επί τουλάχιστον 6 μήνες πριν την έναρξη. Το Cimzia χορηγήθηκε υποδόρια σε συνδυασμό με από του στόματος MTX για τουλάχιστον 6 μήνες με σταθερές δόσεις τουλάχιστον 10 mg την εβδομάδα επί 2 μήνες και στις δύο κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χορήγηση του Cimzia σε συνδυασμό με DMARD εκτός της MTX.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Cimzia αξιολογήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με ενεργό RA που δεν είχαν λάβει DMARD στο παρελθόν σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή κλινική μελέτη (C-EARLY). Στη μελέτη C-EARLY οι ασθενείς ήταν ηλικίας ≥ 18 ετών, είχαν οίδημα και άλγος σε ≥ 4 αρθρώσεις ο καθένας και έπρεπε να έχουν διάγνωση μέτριας έως σοβαρής ενεργού και προϊούσας RA εντός του τελευταίου 1 έτους (με βάση τα κριτήρια ταξινόμησης του ACR/της Ευρωπαϊκής Εταιρείας κατά του Ρευματισμού (EULAR) του 2010). Στην έναρξη της μελέτης οι ασθενείς είχαν μέσο χρονικό διάστημα από τη διάγνωση 2,9 μήνες και δεν είχαν λάβει προηγουμένως DMARD (συμπεριλαμβανομένης της MTX). Τόσο στο σκέλος του Cimzia

όσο και στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, η χορήγηση της MTX ξεκίνησε την Εβδομάδα 0 (10 mg/εβδομάδα), τιτλοποιήθηκε έως τη μέγιστη ανεκτή δόση μέχρι την Εβδομάδα 8 (ελάχιστη επιτρεπόμενη δόση 15 mg/εβδομάδα, μέγιστη επιτρεπόμενη δόση 25 mg/εβδομάδα) και συνεχίστηκε σε ολόκληρη τη διάρκεια της μελέτης (η μέση δόση της MTX μετά την Εβδομάδα 8 για τα σκέλη του εικονικού φαρμάκου και του Cimzia ήταν 22,3 mg/εβδομάδα και 21,1 mg/εβδομάδα, αντίστοιχα).

Πίνακας 2 Περιγραφή της κλινικής δοκιμής

Αριθμός μελέτης	Αριθμός ασθενών	Δοσολογικό σχήμα δραστικών ουσιών	Στόχοι της μελέτης
RA-I (52 εβδομάδες)	982	400 mg (0, 2, 4 εβδομάδες) με MTX 200 mg ή 400 mg κάθε 2 εβδομάδες με MTX	Εκτίμηση για την αντιμετώπιση των σημείων και συμπτωμάτων και αναστολή της δομικής βλάβης. Συν-κύρια τελικά σημεία: ACR 20 την Εβδομάδα 24 και μεταβολή από την έναρξη στην mTSS την Εβδομάδα 52
RA-II (24 εβδομάδες)	619	400 mg (0,2,4 εβδομάδες) με MTX 200 mg ή 400 mg κάθε 2 εβδομάδες με MTX	Εκτίμηση για την αντιμετώπιση των σημείων και συμπτωμάτων και αναστολή της δομικής βλάβης. Κύριο τελικό σημείο: ACR 20 την Εβδομάδα 24.
C-EARLY (έως 52 εβδομάδες)	879	400 mg (0, 2, 4 εβδομάδες) με MTX 200 mg κάθε 2 εβδομάδες με MTX	Εκτίμηση για την αντιμετώπιση των σημείων και συμπτωμάτων και την αναστολή της δομικής βλάβης σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει DMARD στο παρελθόν. Κύριο καταληκτικό σημείο: αναλογία ασθενών με διατηρούμενη ύφεση* την Εβδομάδα 52.

mTSS: τροποποιημένη Ολική Βαθμολογία Sharp

* Η διατηρούμενη ύφεση την Εβδομάδα 52 ορίζεται ως DAS28[ESR] < 2,6 την Εβδομάδα 40 και την Εβδομάδα 52.

Σημεία και συμπτώματα

Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών RA-I και RA-II παρατίθενται στον Πίνακα 3. Στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη ανταπόκριση στην ACR 20 και στην ACR 50 επετεύχθη από την Εβδομάδα 1 και την Εβδομάδα 2, αντιστοίχως, και στις δύο κλινικές δοκιμές σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν μέχρι τις Εβδομάδες 52 (RA-I) και 24 (RA-II). Από τους 783 ασθενείς, που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά για να λάβουν δραστική θεραπεία στην RA-I, 508 ολοκλήρωσαν 52 εβδομάδες ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο θεραπείας και εισήχθησαν στην ανοικτή παράταση της μελέτης. Από αυτούς, 427 ολοκλήρωσαν 2 χρόνια ανοικτής παρακολούθησης και επομένως εκτέθηκαν συνολικά στο Cimzia επί 148 εβδομάδες συνολικά. Το παρατηρούμενο επίπεδο ανταπόκρισης ACR 20 στο συγκεκριμένο χρονικό σημείο ήταν 91%. Η μείωση (RA-I) από την Έναρξη στην DAS28 (ESR) επίσης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη ($p < 0,001$) την Εβδομάδα 52 (RA-I) και την Εβδομάδα 24 (RA-II), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και διατηρήθηκε έως 2 έτη στην ανοικτή παράταση της κλινικής δοκιμής RA-I.

Πίνακας 3 Ανταπόκριση ACR στις κλινικές δοκιμές RA-I και RA-II

	Μελέτη RA-I Συνδυασμός με μεθοτρεξάτη (24 και 52 εβδομάδες)		Μελέτη RA-II Συνδυασμός με μεθοτρεξάτη (24 εβδομάδες)	
Ανταπόκριση	Εικονικό Φάρμακο + MTX N=199	Cimzia ^a 200 mg + MTX κάθε 2 εβδομάδες N=393	Εικονικό Φάρμακο + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX κάθε 2 εβδομάδες N=246
ACR 20				
Εβδομάδα 24	14%	59%**	9%	57%**
Εβδομάδα 52	13%	53%**	Δ/Ε	Δ/Ε
ACR 50				
Εβδομάδα 24	8%	37%**	3%	33%**
Εβδομάδα 52	8%	38%**	Δ/Ε	Δ/Ε
ACR 70				
Εβδομάδα 24	3%	21%**	1%	16%*
Εβδομάδα 52	4%	21%**	Δ/Ε	Δ/Ε
Μείζων Κλινική Ανταπόκριση ^a	1%	13%**		

Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου: *p<0,01, ** p<0,001

^a. Μείζων κλινική ανταπόκριση ορίζεται ως επίτευξη ανταπόκρισης στην ACR 70 σε κάθε αξιολόγηση σε συνεχόμενο χρονικό διάστημα 6 μηνών

Οι τιμές Wald p αναφέρονται για τη σύγκριση μεταξύ των θεραπειών με χρήση της λογιστικής απόκλισης με τους παράγοντες για την θεραπεία και την περιοχή.

Η ποσοστιαία ανταπόκριση στηρίζεται στον αριθμό των ασθενών για τους οποίους υπάρχουν δεδομένα (n) στο συγκεκριμένο τελικό και χρονικό σημείο, που μπορεί να διαφέρουν από το N

Η μελέτη C-EARLY πέτυχε το πρωτεύον και τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της. Τα κυριότερα αποτελέσματα από τη μελέτη παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4 Μελέτη C-EARLY: ποσοστό ασθενών με διατηρούμενη ύφεση και διατηρούμενη χαμηλή ενεργότητα νόσου την Εβδομάδα 52

Ανταπόκριση	Εικονικό φάρμακο+MTX N = 213	Cimzia 200 mg + MTX N = 655
Διατηρούμενη ύφεση* (DAS28(ESR) <2,6 την Εβδομάδα 40 και την Εβδομάδα 52)	15,0 %	28,9%**
Διατηρούμενη χαμηλή ενεργότητα νόσου (DAS28(ESR) ≤3,2 την Εβδομάδα 40 και την Εβδομάδα 52)	28,6 %	43,8%**

*Κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης C-EARLY (έως την Εβδομάδα 52)

Ομάδα πλήρους ανάλυσης, καταλογισμός ασθενούς ως μη ανταποκρινόμενου σε περίπτωση ελλειπουσών τιμών.

**Cimzia+MTX έναντι εικονικού φαρμάκου+MTX: p<0,001

Η τιμή p υπολογίστηκε μέσω ενός μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης με παράγοντες τη θεραπεία, τη γεωγραφική περιοχή και το χρόνο από τη διάγνωση της ΡΑ στην έναρξη της μελέτης (≤4 μήνες έναντι >4 μήνες)

Οι ασθενείς της ομάδας που έλαβε Cimzia+MTX είχαν μεγαλύτερη μείωση, από την έναρξη της μελέτης, της DAS 28 (ESR) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο+MTX, η οποία παρατηρήθηκε ήδη από την Εβδομάδα 2 και συνεχίστηκε έως την Εβδομάδα 52 ($p<0,001$ σε κάθε επίσκεψη). Οι αξιολογήσεις της ύφεσης (DAS28(ESR) $<2,6$), της κατάστασης ως προς τη Χαμηλή Ενεργότητα της Νόσου (DAS28(ESR) $\leq 3,2$), της ACR50 και της ACR70 ανά επίσκεψη έδειξαν ότι η θεραπεία με Cimzia+MTX οδήγησε σε ταχύτερες και μεγαλύτερες ανταποκρίσεις από ό,τι η θεραπεία με εικονικό φάρμακο+MTX. Αυτά τα αποτελέσματα διατηρήθηκαν κατά τις 52 εβδομάδες της θεραπείας σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει DMARD στο παρελθόν.

Ανταπόκριση με βάση τα ακτινολογικά δεδομένα

Στην RA-I, η δομική αρθρική βλάβη αξιολογήθηκε ακτινολογικά και εκφράστηκε ως μεταβολή στο mTSS και τα συστατικά του, τη βαθμολογία διάβρωσης και στένωσης του μεσάρθριου χώρου (joint space narrowing, JSN) την Εβδομάδα 52, σε σύγκριση με την έναρξη. Οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia παρουσίασαν σημαντικά μειωμένη εξέλιξη στον ακτινολογικό έλεγχο, σε σύγκριση με τους ασθενείς, που έλαβαν εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24 και την Εβδομάδα 52 (βλ. Πίνακα 5). Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, το 52% των ασθενών δεν παρουσίασαν εξέλιξη στον ακτινολογικό έλεγχο (mTSS $\leq 0,0$) την Εβδομάδα 52 σε σύγκριση με 69% στην ομάδα θεραπείας Cimzia 200 mg.

Πίνακας 5 Μεταβολές στους 12 μήνες στη Μελέτη RA-I

	Εικονικό Φάρμακο + MTX N=199 Μέση Τιμή (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N=393 Μέση Τιμή (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Εικονικό Φάρμακο + MTX Μέση Διαφορά
mTSS			
Εβδομάδα 52	2.8 (7.8)	0.4 (5.7)	-2.4
Βαθμολογία Διάβρωσης			
Εβδομάδα 52	1.5 (4.3)	0.1 (2.5)	-1.4
JSN Βαθμολογία			
Εβδομάδα 52	1.4 (5.0)	0.4 (4.2)	-1.0

Οι τιμές p ήταν $< 0,001$ τόσο για τη βαθμολογία mTSS και τη βαθμολογία διάβρωσης και $\leq 0,01$ για τη βαθμολογία JSN. Η ANCOVA αντιστοιχίστηκε με την βαθμολογημένη μεταβολή από την έναρξη για κάθε παράμετρο με την περιοχή και τη θεραπεία ως παράγοντες και την βαθμολογία έναρξης ως συμμεταβλητή.

Από τους 783 ασθενείς, που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά για να λάβουν δραστική θεραπεία στην RA-I, 508 ολοκλήρωσαν 52 εβδομάδες ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο θεραπείας και εισήχθησαν στην ανοικτή μελέτη επέκτασης. Η διατηρούμενη αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης αποδείχθηκε σε υποσύνολο 449 από τους ασθενείς αυτούς, οι οποίοι ολοκλήρωσαν τουλάχιστον 2 χρόνια θεραπείας με το Cimzia (RA-I και ανοικτή επέκταση της μελέτης), και υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα στο χρονικό σημείο των 2 ετών

Στη μελέτη C-EARLY, ο συνδυασμός Cimzia+MTX ανέστειλε την εξέλιξη με βάση τα ακτινολογικά δεδομένα σε σύγκριση με το συνδυασμό εικονικού φαρμάκου+MTX την Εβδομάδα 52 (βλ. Πίνακα 6). Στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο+MTX, το 49,7% των ασθενών δεν εμφάνισαν εξέλιξη με βάση τα ακτινολογικά δεδομένα (μεταβολή mTSS $\leq 0,5$) την Εβδομάδα 52 σε σύγκριση με το 70,3% στην ομάδα που έλαβε Cimzia+MTX ($p<0,001$).

Πίνακας 6 Μεταβολή με βάση τα ακτινολογικά δεδομένα την Εβδομάδα 52 στη μελέτη C-EARLY

	Εικονικό φάρμακο + MTX N = 163 Μέση τιμή (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Μέση τιμή (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Εικονικό φάρμακο + MTX Διαφορά*
mTSS Εβδομάδα 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Βαθμολογία διάβρωσης Εβδομάδα 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
Βαθμολογία JSN Εβδομάδα 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Σύνολο ακτινολογικών δεδομένων με γραμμική παρέκταση.

* Σημειακή εκτίμηση της μεταβολής κατά Hodges-Lehmann και 95% ασυμπτωτικό (Moses) διάστημα εμπιστοσύνης.

**Cimzia+MTX έναντι εικονικού φαρμάκου+MTX $p < 0,001$. Η τιμή p υπολογίστηκε μέσω ενός μοντέλου ANCOVA στις διατάξεις (ranks) με παράγοντες τη θεραπεία, τη γεωγραφική περιοχή και τον χρόνο από τη διάγνωση της PA στην έναρξη της μελέτης (≤ 4 μήνες έναντι > 4 μήνες) και συμμεταβλητή τη διάταξη στην έναρξη της μελέτης.

Ανταπόκριση όσον αφορά τη Φυσική Λειτουργία και τα σχετικά με την υγεία αποτελέσματα

Στις Μελέτες RA-I και RA-II, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Cimzia ανέφεραν σημαντικές βελτιώσεις στη φυσική λειτουργία με βάση την αξιολόγηση του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης Υγείας – Δείκτης Αναπηρίας (Health Assessment Questionnaire – Disability Index, HAQ-DI) και στην κόπωση (κούραση) όπως αναφέρεται με βάση την Κλίμακα Αξιολόγησης της Κοπώσεως (Fatigue Assessment Scale, FAS) από την Εβδομάδα 1 μέχρι το τέλος των μελετών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Και στις δύο κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Cimzia ανέφεραν σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις στις Περιλήψεις των Συστατικών Φυσικής και Ψυχικής Λειτουργικότητας της SF-36 και σε όλες τις βαθμολογίες τομέων. Οι βελτιώσεις στη φυσική λειτουργία και την HRQoL διατηρήθηκαν μέχρι 2 χρόνια στην ανοικτή μελέτη παράτασης της RA-I. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Cimzia ανέφεραν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην Έρευνα Παραγωγικότητας στην Εργασία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Στη μελέτη C-EARLY, οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia+MTX ανέφεραν σημαντικές βελτιώσεις στο άλγος την Εβδομάδα 52 σε σχέση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου+MTX σύμφωνα με την κλίμακα Αξιολόγησης του Άλγους στην Αρθρίτιδα από τον Ασθενή (PAAP) – 48,5 έναντι – 44,0 (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων) ($p < 0,05$).

Κλινική δοκιμή DoseFlex:

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια 2 δοσολογικών σχημάτων (200 mg κάθε 2 εβδομάδες και 400 mg κάθε 4 εβδομάδες) του Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου αξιολογήθηκαν σε μία κλινική δοκιμή που περιελάμβανε μία διάρκειας 18 εβδομάδων προκαταρκτική περίοδο ανοικτής χορήγησης, και μία διάρκεια 16 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο σε ενήλικες ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα που διαγνώστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του ACR, οι οποίοι παρουσίαζαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη.

Οι ασθενείς έλαβαν δόσεις φόρτισης Cimzia 400 mg τις εβδομάδες 0, 2, και 4, ακολουθούμενες από Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου ανοικτής χορήγησης. Οι ασθενείς που παρουσίασαν ανταπόκριση (επίτευξη ACR 20) την εβδομάδα 16 τυχαιοποιήθηκαν την εβδομάδα 18 σε λήψη Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, Cimzia 400 mg κάθε 4 εβδομάδες, ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη για 16 επιπλέον εβδομάδες (συνολική διάρκεια δοκιμής: 34 εβδομάδες). Οι 3 αυτές ομάδες ήταν καλά ισορροπημένες όσον αφορά την κλινική ανταπόκριση μετά από την ενεργή προκαταρκτική περίοδο (ACR 20: 83-84% την εβδομάδα 18).

Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση ACR 20 την εβδομάδα 34. Τα αποτελέσματα της εβδομάδας 34 παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Και τα δύο δοσολογικά σχήματα του Cimzia επέδειξαν παρατεταμένη κλινική ανταπόκριση και ήταν στατιστικά σημαντικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 34. Το τελικό σημείο της ACR 20 επετεύχθη τόσο για το σχήμα του Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, όσο και για το σχήμα των 400 mg κάθε 4 εβδομάδες.

Πίνακας 7 Ανταπόκριση κατά ACR στην κλινική δοκιμή DoseFlex την εβδομάδα 34

Θεραπευτικό σχήμα, εβδομάδες 0 έως 16	Cimzia 400 mg + MTX τις εβδομάδες 0, 2 και 4, ακολουθούμενο από Cimzia 200 mg + MTX κάθε 2 εβδομάδες		
Τυχαιοποιημένο, διπλά τυφλό θεραπευτικό σχήμα, εβδομάδες 18 έως 34	Εικονικό φάρμακο + MTX N=69	Cimzia 200 mg + MTX κάθε 2 εβδομάδες N=70	Cimzia 400 mg + MTX κάθε 4 εβδομάδες N=69
ACR 20 Τιμή p*	45% N/A	67% 0,009	65% 0,017
ACR 50 Τιμή p*	30% N/A	50% 0,020	52% 0,010
ACR 70 Τιμή p*	16% N/A	30% 0,052	38% 0,005

N/A: Δεν εφαρμόζεται

*Οι τιμές p κατά Wald για τις συγκρίσεις του Cimzia 200 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου και του Cimzia 400 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου υπολογίστηκαν με τη βοήθεια ενός μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης με παράγοντες για τη θεραπεία.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (υποπληθυσμοί με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα)

AS001

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Cimzia αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (AS001) σε 325 ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών με ενεργό αξονική σπονδυλαρθρίτιδα στην ενήλικη ζωή για τουλάχιστον 3 μήνες όπως ορίζεται με βάση τα Κριτήρια Ταξινόμησης της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας της Διεθνούς Εταιρείας Αξιολόγησης της Σπονδυλαρθρίτιδας (ASAS). Στον συνολικό πληθυσμό με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα περιλαμβάνονταν υποπληθυσμοί με και χωρίς (αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα [nr-axSpA]) ακτινογραφικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (ΑΣ) (γνωστής επίσης ως αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας με ακτινογραφικά ευρήματα). Οι ασθενείς είχαν ενεργό νόσο όπως ορίζεται από Δείκτη Δραστηριότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας Bath (BASDAI) ≥ 4 , ραχιαίο άλγος ≥ 4 σε μία Αριθμητική Κλίμακα Αξιολόγησης (NRS) από 0 έως 10 μονάδες και αυξημένα επίπεδα CRP ή τρέχοντα ευρήματα ιερολαγονίτιδας στη Μαγνητική Τομογραφία (MRI). Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν παρουσιάσει δυσανεξία ή ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον ένα ΜΣΑΦ. Συνολικά, το 16% των ασθενών είχαν εκτεθεί παλαιότερα σε ανταγωνιστές του TNF. Οι ασθενείς έλαβαν αρχικά δόση φόρτισης, Cimzia 400 mg τις Εβδομάδες 0, 2 και 4 (και στα δύο σκέλη της θεραπείας) ή εικονικό φάρμακο ακολουθούμενη από είτε 200 mg Cimzia κάθε 2 εβδομάδες, είτε 400 mg Cimzia κάθε 4 εβδομάδες, ή εικονικό φάρμακο. Το 87,7% των ασθενών λάμβαναν ταυτόχρονα ΜΣΑΦ. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό ανταπόκρισης ASAS20 κατά την Εβδομάδα 12. Την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο διπλά-τυφλή περίοδο 24 εβδομάδων της μελέτης ακολούθησε μια τυφλή ως προς την δόση περίοδος 24 εβδομάδων και μία ανοικτή περίοδος 156 εβδομάδων. Η μέγιστη διάρκεια της μελέτης ήταν 204 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν Cimzia τόσο κατά την τυφλή ως προς την δόση περίοδο όσο και κατά την ανοικτή περίοδο παρακολούθησης. Συνολικά 199 ασθενείς (61,2% των τυχαιοποιημένων ασθενών) ολοκλήρωσαν την μελέτη έως την εβδομάδα 204.

Κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας

Στην κλινική μελέτη AS001, ανταποκρίσεις ASAS20 την Εβδομάδα 12 επιτεύχθηκαν από το 58% των ασθενών που έλαβαν Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες και από το 64% των ασθενών που έλαβαν Cimzia 400 mg κάθε 4 εβδομάδες σε σύγκριση με το 38% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,01$). Στον συνολικό πληθυσμό, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν ανταπόκριση ASAS20 ήταν κλινικά σημαντικό και σημαντικά υψηλότερο για τις ομάδες θεραπείας που έλαβαν Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες και Cimzia 400 mg κάθε 4 εβδομάδες σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε κάθε επίσκεψη από την Εβδομάδα 1 έως την Εβδομάδα 24 ($p \leq 0,001$ σε κάθε επίσκεψη). Τις Εβδομάδες 12 και 24, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν ανταπόκριση ASAS40 ήταν μεγαλύτερο στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με Cimzia έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Παρόμοια αποτελέσματα επιτεύχθηκαν και στους υποπληθυσμούς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα. Στις γυναίκες οι διαφορές στις ανταποκρίσεις ASAS20 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο δεν ήταν στατιστικά σημαντικές μετά το χρονικό σημείο των 12 εβδομάδων.

Οι βελτιώσεις στην ASAS 5/6, στη Μερική ύφεση και στο BASDAI-50 ήταν στατιστικά σημαντικές την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 24 και διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 48 στον συνολικό πληθυσμό καθώς και στους υποπληθυσμούς. Οι κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας από την κλινική μελέτη AS001 παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

Για τους ασθενείς που παρέμειναν στην μελέτη οι βελτιώσεις σε όλες τις κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας που προαναφέρθηκαν διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 204 τόσο για τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης αλλά και για τους υποπληθυσμούς.

Πίνακας 8 **Κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας στην κλινική μελέτη AS001 (ποσοστό ασθενών)**

Παράμετροι	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα		Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα		Συνολικός πληθυσμός αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας	
	Εικονικό φάρμακο N=57	Cimzia όλα τα δοσολογικά σχήματα ^(α) N=121	Εικονικό φάρμακο N=50	Cimzia όλα τα δοσολογικά σχήματα ^(α) N=97	Εικονικό φάρμακο N=107	Cimzia όλα τα δοσολογικά σχήματα ^(α) N=218
ASAS20^(β,γ)						
Εβδομάδα 12	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
Εβδομάδα 24	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40^(γ,δ)						
Εβδομάδα 12	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
Εβδομάδα 24	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(γ,δ)						
Εβδομάδα 12	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
Εβδομάδα 24	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Μερική ύφεση^(γ,δ)						
Εβδομάδα 12	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
Εβδομάδα 24	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI 50^(γ,δ)						
Εβδομάδα 12	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
Εβδομάδα 24	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

^(α) Όλο το δοσολογικό σχήμα του Cimzia = δεδομένα από το Cimzia 200 mg χορηγούμενο κάθε 2 εβδομάδες μετά από δόση εφόδου 400 mg τις Εβδομάδες 0, 2 και 4 συν Cimzia 400 mg χορηγούμενο κάθε 4 εβδομάδες μετά από δόση εφόδου 400 mg τις Εβδομάδες 0, 2 και 4

^(β) Τα αποτελέσματα προέρχονται από την τυχαιοποιημένη ομάδα

^(γ) Οι τιμές p κατά Wald αναφέρονται για τη σύγκριση των θεραπειών με χρήση λογιστικής παλινδρόμησης με παράγοντες για τη θεραπεία και την περιοχή.

^(δ) Ομάδα Πλήρους Ανάλυσης

NA = Μη διαθέσιμο

*p≤0,05, Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου

**p<0,001, Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου

Κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης

Η κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης αξιολογήθηκε κατά την διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο της μελέτης σύμφωνα με τον δείκτη BASMI σε αρκετά χρονικά σημεία που συμπεριλαμβάνουν την έναρξη της μελέτης, την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 24. Κλινικά σημαντικές και στατιστικά σημαντικές διαφορές στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Cimzia σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο καταδείχτηκαν σε κάθε επίσκεψη μετά την έναρξη της μελέτης. Η διαφορά από το εικονικό φάρμακο έτεινε να είναι μεγαλύτερη στον υποπληθυσμό με nr-axSpA σε σχέση με τον υποπληθυσμό με AS, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στη μικρότερης χρονικής διάρκειας δομική βλάβη στους ασθενείς με nr-axSpA. Η βελτίωση στο δείκτη BASMI (γραμμική κλίμακα) που επιτεύχθηκε την Εβδομάδα 24 διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 204 για τους ασθενείς που παρέμειναν στη μελέτη.

Ανταπόκριση σωματικής λειτουργικότητας και εκβάσεις που σχετίζονται με την υγεία

Στην κλινική μελέτη AS001, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Cimzia ανέφεραν σημαντική βελτίωση στη σωματική λειτουργικότητα όπως αξιολογήθηκε μέσω του δείκτη BASFI και στο άλγος όπως αξιολογήθηκε μέσω των κλιμάκων Συνολικής και Νυχτερινής Οσφυαλγίας NRS σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Cimzia ανέφεραν σημαντική βελτίωση στην κούραση (κόπωση) όπως αξιολογήθηκε μέσω της βαθμολογίας στο BASDAI-στοιχείο κόπωσης, καθώς και στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία όπως μετρήθηκε μέσω της βαθμολογίας

στο ερωτηματολόγιο QoL για την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ASQoL) και της βαθμολογίας στη Σύνοψη της Σωματικής και Ψυχικής συνιστώσας, αλλά και σε όλα τα πεδία του SF-36 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Cimzia ανέφεραν σημαντική βελτίωση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στη σχετιζόμενη με την αξονική σπονδυλαρθρίτιδα παραγωγικότητα στην εργασία και στο σπίτι, όπως αναφέρθηκε από την Έρευνα της Παραγωγικότητας στην Εργασία. Οι βελτιώσεις που προαναφέρθηκαν διατηρήθηκαν σε μεγάλο βαθμό έως την Εβδομάδα 204 για τους ασθενείς που παρέμειναν στην μελέτη..

Αναστολή της φλεγμονής στη Μαγνητική Τομογραφία (MRI)

Σε μία υπομελέτη απεικόνισης στην οποία συμπεριλήφθηκαν 153 ασθενείς, τα σημεία της φλεγμονής αξιολογήθηκαν με MRI την εβδομάδα 12 και εκφράστηκαν ως μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στη βαθμολογία SPARCC (Καναδική Ερευνητική Κοινοπραξία για τη Σπονδυλαρθρίτιδα) για τις ιερολαγόνιες αρθρώσεις και στην τροποποιημένη κατά Berlin βαθμολογία ASSpiMRI-a για τη σπονδυλική στήλη. Την Εβδομάδα 12, σημαντική αναστολή των σημείων της φλεγμονής και στις δύο ιερολαγόνιες αρθρώσεις και στη σπονδυλική στήλη παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν Cimzia (όλες οι δοσολογικές ομάδες), στον συνολικό πληθυσμό με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα καθώς επίσης και στους υποπληθυσμούς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα. Για τους ασθενείς που παρέμειναν στην μελέτη και είχαν μετρήσεις κατά την έναρξη της μελέτης και την Εβδομάδα 204, η αναστολή των σημείων της φλεγμονής στην ιερολαγόνιο άρθρωση (n=72) και στην σπονδυλική στήλη (n=82) διατηρήθηκε σε μεγάλο βαθμό έως την εβδομάδα 204 στο συνολικό πληθυσμό με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα καθώς επίσης και στους υποπληθυσμούς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα.

C-OPTIMISE

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μείωσης της δόσης και της απόσυρσης της θεραπείας σε ασθενείς με διατηρούμενη ύφεση αξιολογήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18-45 ετών) με πρώιμη ενεργό axSpA (διάρκεια συμπτωμάτων μικρότερη των 5 ετών), βαθμολογία ASDAS $\geq 2,1$ (και παρόμοια κριτήρια ένταξης της νόσου με τη μελέτη AS001), και οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον 2 ΜΣΑΦ ή δυσανεξία σε ή αντένδειξη για ΜΣΑΦ. Οι ασθενείς περιελάμβαναν τους υποπληθυσμούς AS και nr-axSpA της axSpA, και εγγράφηκαν σε μία ανοιχτή περίοδο εισαγωγικής θεραπείας 48 εβδομάδων (Μέρος Α), κατά τη διάρκεια της οποίας έλαβαν όλοι 3 δόσεις εφόδου Cimzia 400 mg στις Εβδομάδες 0, 2 και 4, ακολουθούμενες από Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, από την Εβδομάδα 6 έως την Εβδομάδα 46.

Οι ασθενείς που πέτυχαν διατηρούμενη ύφεση (η οποία ορίζεται ως ανενεργή νόσος [ASDAS $<1,3$] σε περίοδο τουλάχιστον 12 εβδομάδων) και παρέμειναν σε ύφεση την εβδομάδα 48, τυχαιοποιήθηκαν στο Μέρος Β και έλαβαν είτε Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες (N=104), Cimzia 200 mg κάθε 4 εβδομάδες (μείωση της δόσης, N=105), είτε εικονικό φάρμακο (απόσυρση της θεραπείας, N=104) για 48 εβδομάδες.

Η κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών που δεν εμφάνισε έξαρση κατά τη διάρκεια του Μέρους Β.

Οι ασθενείς που εμφάνισαν έξαρση στο Μέρος Β, δηλ. είχαν ASDAS $\geq 2,1$ σε 2 διαδοχικές επισκέψεις ή ASDAS $>3,5$ σε οποιαδήποτε επίσκεψη κατά τη διάρκεια του Μέρους Β, έλαβαν θεραπεία διάσωσης Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες για τουλάχιστον 12 εβδομάδες (με δόση εφόδου Cimzia 400 mg την Εβδομάδα 0, 2 και 4 στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο).

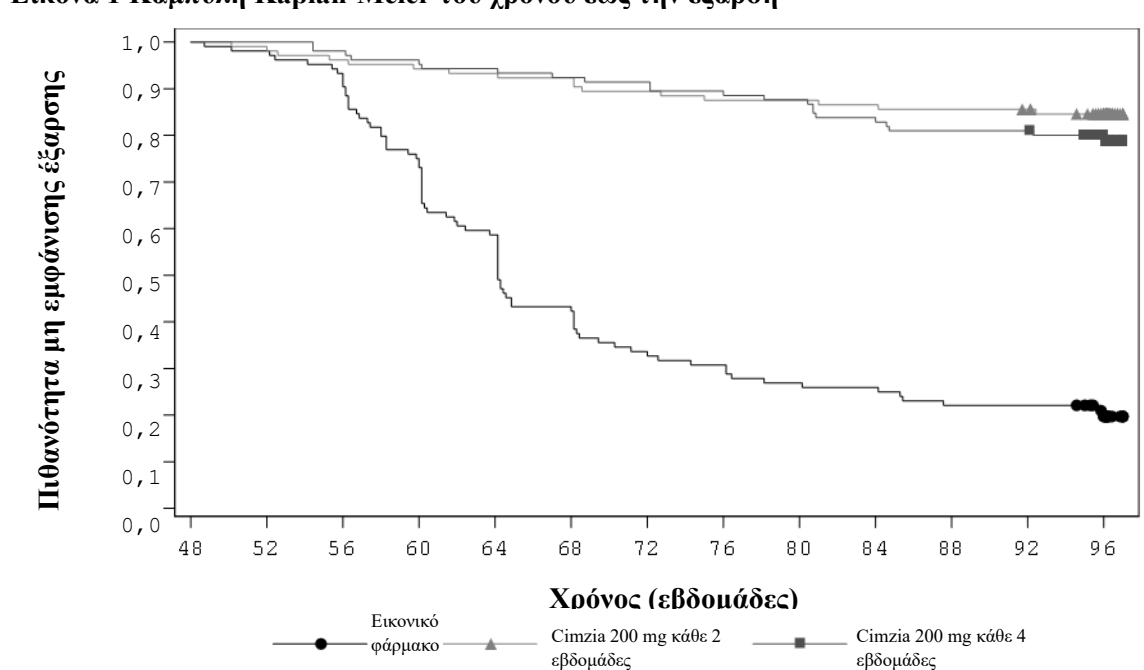
Κλινική ανταπόκριση

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε διατηρούμενη ύφεση στην Εβδομάδα 48 στο Μέρος Α ήταν 43,9% για το συνολικό πληθυσμό axSpA, και ήταν παρόμοιο στους υποπληθυσμούς nr-axSpA (45,3%) και AS (42,8%).

Μεταξύ των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στο Μέρος Β (N=313), ένα στατιστικά σημαντικό ($p < 0,001$, NRI) μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών δεν εμφάνισε έξαρση κατά τη συνέχιση της θεραπείας με Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες (83,7%) ή Cimzia 200 mg κάθε 4 εβδομάδες (79,0%) συγκριτικά με την απόσυρση της θεραπείας (20,2%).

Η διαφορά στον χρόνο έως την έξαρση ανάμεσα στην ομάδα απόσυρσης της θεραπείας και οποιαδήποτε από τις ομάδες θεραπείας με Cimzia, ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$ για κάθε σύγκριση) και κλινικά ουσιαστική. Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, οι εξάρσεις άρχισαν περίπου 8 εβδομάδες μετά από την απόσυρση του Cimzia, με την πλειονοψηφία των εξάρσεων να παρατηρούνται σε διάστημα 24 εβδομάδων από την απόσυρση της θεραπείας (Εικόνα 1).

Εικόνα 1 Καμπύλη Kaplan-Meier του χρόνου έως την έξαρση



Χρησιμοποιήθηκε καταλογισμός τιμών μη ανταποκριθέντων ασθενών (NRI). Τα αποτελέσματα αφορούν το τυχαιοποιημένο σύνολο. Σημείωση: Ο χρόνος έως την έξαρση ορίστηκε ως ο χρόνος από την ημερομηνία της τυχαιοποίησης έως την ημερομηνία της έξαρσης. Για τους συμμετέχοντες της μελέτης που δεν εμφάνισαν έξαρση, ο χρόνος έως την έξαρση περικόπηκε στην ημερομηνία της Επίσκεψης την Εβδομάδα 96.

Το διάγραμμα Kaplan-Meier συντμήθηκε στις 97 εβδομάδες όταν το <5% των συμμετεχόντων εξακολούθησε να συμμετέχει στη μελέτη.

Τα αποτελέσματα για το Μέρος Β παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9 Διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης στο Μέρος Β στην Εβδομάδα 96

Τελικά σημεία	Εικονικό φάρμακο (απόσυρση θεραπείας) N=104	CIMZIA 200 mg κάθε 2 εβδομάδες N=104	CIMZIA 200 mg κάθε 4 εβδομάδες N=105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Έναρξη Μέρους Β (Εβδομάδα 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
Εβδομάδα 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Έναρξη Μέρους Β (Εβδομάδα 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
Εβδομάδα 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
Μεταβολή BASDAI από την έναρξη του Μέρους Β (Εβδομάδα 48), μέσος όρος LS (SE)²			
Εβδομάδα 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
Μεταβολή ASDAS από την έναρξη του Μέρους Β (Εβδομάδα 48), μέσος όρος LS (SE)²			
Εβδομάδα 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Χρησιμοποιήθηκε καταλογισμός τιμών μη ανταποκριθέντων ασθενών (NRI). Τα αποτελέσματα αφορούν το τυχαιοποιημένο σύνολο

² Χρησιμοποιήθηκε μικτό μοντέλο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (MMRM). Τα αποτελέσματα αφορούν το τυχαιοποιημένο σύνολο

ASDAS-MI = Βαθμολογία Δραστηριότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας-Μείζων Βελτίωση, ASAS: Αξιολόγηση της Διεθνούς

Εταιρείας Σπονδυλαρθρίτιδας, ASAS40= κριτήρια ανταπόκρισης ASAS40%, SE = τυπικό σφάλμα

Σημείωση: Η μείζων βαθμολογία ASDAS ορίζεται ως μείωση από την Έναρξη $\geq 2,0$.

Σημείωση: Η Έναρξη του Μέρους Α χρησιμοποιήθηκε ως σημείο αναφοράς για τον ορισμό των μεταβλητών της κλινικής βελτίωσης

ASDAS και των μεταβλητών ASAS

* Ονομαστικό $p < 0,001$, CIMZIA έναντι εικονικού φαρμάκου

Αναστολή της φλεγμονής στη Μαγνητική Τομογραφία (MRI)

Στο Μέρος Β, τα σημεία της φλεγμονής αξιολογήθηκαν με MRI στην Εβδομάδα 48 και στην Εβδομάδα 96 και εκφράστηκαν ως μεταβολή από την έναρξη στη βαθμολογία SIJ SPARCC και ASsPiMRI-a στις τροποποιήσεις Berlin. Οι ασθενείς που βρίσκονταν σε διατηρούμενη ύφεση την Εβδομάδα 48 δεν είχαν καθόλου ή είχαν πολύ χαμηλή βαθμολογία φλεγμονής, και δεν παρατηρήθηκε καμία ουσιαστική αύξηση στη φλεγμονή την Εβδομάδα 96 ανεξάρτητα από την ομάδα θεραπείας τους.

Επαναθεραπεία σε ασθενείς που εμφανίζουν έξαρση

Στο Μέρος Β, το 70% (73/104) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, το 14% (15/105) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Cimzia 200 mg κάθε 4 εβδομάδες και το 6,7% (7/104) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες εμφάνισε έξαρση και στη συνέχεια έλαβε θεραπεία με Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες.

Από τους 15 ασθενείς που εμφάνισαν έξαρση στην ομάδα που ανατέθηκε σε Cimzia 200 mg κάθε 4 εβδομάδες, όλοι οι ασθενείς συμπλήρωσαν 12 εβδομάδες θεραπείας διάσωσης με Cimzia και είχαν διαθέσιμα δεδομένα ASDAS, εκ των οποίων οι 12 (80%) είχαν χαμηλή βαθμολογία ASDAS ή ανενεργό νόσο (δηλ. όλοι είχαν βαθμολογία ASDAS $< 2,1$) μετά από 12 εβδομάδες από την επανέναρξη της ανοιχτής θεραπείας.

Από τους 73 ασθενείς που εμφάνισαν έξαρση στην ομάδα που ανατέθηκε στην απόσυρση της θεραπείας, οι 71 ασθενείς συμπλήρωσαν 12 εβδομάδες θεραπείας διάσωσης με Cimzia και είχαν διαθέσιμα δεδομένα ASDAS, εκ των οποίων οι 64 (90%) είχαν χαμηλή βαθμολογία ASDAS ή ανενεργό

νόσο (δηλ. όλοι είχαν βαθμολογία ASDAS <2,1) μετά από 12 εβδομάδες από την επανέναρξη της ανοιχτής θεραπείας.

Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης C-OPTIMISE, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης σε ασθενείς με διατηρούμενη ύφεση μετά από ένα έτος θεραπείας με Cimzia (βλ. παράγραφο 4.2). Η απόσυρση της θεραπείας με Cimzia σχετίστηκε με υψηλό κίνδυνο έξαρσης.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα (nr-axSpA)

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Cimzia αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων (AS0006), σε 317 ασθενείς ≥ 18 ετών που έπασχαν από αξονική σπονδυλαρθρίτιδα που εμφανίστηκε στην ενήλικη ζωή και οσφυαλγία για τουλάχιστον 12 μήνες. Οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν τα κριτήρια ASAS για nr- axSpA (μη συμπεριλαμβανομένου του οικογενειακού ιστορικού και της καλής ανταπόκρισης σε ΜΣΑΦ), και είχαν αντικειμενικά σημεία φλεγμονής όπως διαπιστώνεται μέσω των επιπέδων C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) άνω του ανώτατου φυσιολογικού ορίου ή/και ιερολαγονίτιδας στη μαγνητική τομογραφία (MRI), ενδεικτική φλεγμονώδους νόσου [θετική CRP ($> \text{ULN}$) ή/και θετική MRI], αλλά χωρίς σαφή ακτινογραφικά ευρήματα δομικής βλάβης των ιερολαγονίων αρθρώσεων. Οι ασθενείς είχαν ενεργό νόσο, όπως ορίζεται από Δείκτη Δραστηριότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας Bath (BASDAI) ≥ 4 και ραχιαίο άλγος ≥ 4 σε μία Αριθμητική Κλίμακα Αξιολόγησης (NRS) από 0 έως 10 μονάδες. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν παρουσιάσει δυσανεξία ή ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον δύο ΜΣΑΦ. Οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή δόση εφόδου Cimzia 400 mg τις εβδομάδες 0, 2 και 4, ακολουθούμενη από 200 mg Cimzia κάθε 2 εβδομάδες. Η χρήση και η προσαρμογή δόσης φαρμακευτικής αγωγής βάσει προτύπου περίθαλψης (SC) (π.χ. ΜΣΑΦ, DMARD, κορτικοστεροειδή, αναλγητικά) επιτρέπονταν οποιαδήποτε στιγμή. Η κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν η ανταπόκριση ως προς τον δείκτη ASDAS-MI (Μείζων Βελτίωση της Βαθμολογίας Δραστηριότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας) την Εβδομάδα 52. Η ανταπόκριση ως προς τον δείκτη ASDAS-MI ορίστηκε ως μείωση του δείκτη ASDAS (βελτίωση) $\geq 2,0$ αναφορικά με την έναρξη ή ως επίτευξη της χαμηλότερης δυνατής βαθμολογίας. Το Κριτήριο Ταξινόμησης ASAS 40 ήταν δευτερεύον τελικό σημείο.

Κατά την αρχική αξιολόγηση, το 37% και 41% των ασθενών είχαν υψηλή δραστηριότητα νόσου (ASDAS $\geq 2,1$, $\leq 3,5$) και το 62% και 58% των ασθενών είχαν πολύ υψηλή δραστηριότητα νόσου (ASDAS $> 3,5$) στις ομάδες CIMZIA και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Κλινική ανταπόκριση

Η μελέτη AS0006, που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς χωρίς ακτινολογικά σημεία φλεγμονής στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις, επιβεβαίωσε την επίδραση που είχε προηγούμενα αποδειχθεί σε αυτήν την υπο-ομάδα της μελέτης AS001.

Την Εβδομάδα 52, ένα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν Cimzia πέτυχε ανταπόκριση ως προς τον δείκτη ASDAS-MI, συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia είχαν, επίσης, βελτίωση, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, σε πολλαπλά συστατικά της δραστηριότητας της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της CRP. Τόσο την Εβδομάδα 12 όσο και την Εβδομάδα 52, οι ανταποκρίσεις ως προς το Κριτήριο Ταξινόμησης ASAS 40 ήταν σημαντικά μεγαλύτερες απ' ό,τι με εικονικό φάρμακο. Τα κύρια αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10 Ανταποκρίσεις ως προς ASDAS-MI και ASAS 40 στη μελέτη AS0006 (ποσοστό ασθενών)

Παράμετροι	Εικονικό φάρμακο N= 158	Cimzia ^a 200 mg κάθε 2 εβδομάδες N= 159
ASDAS-MI Εβδομάδα 52	7%	47%*
ASAS 40 Εβδομάδα 12	11%	48%*
Εβδομάδα 52	16%	57%*

^aΤο Cimzia χορηγούνταν κάθε 2 εβδομάδες, αφού προηγήθηκε δόση εφόδου 400 mg τις Εβδομάδες 0, 2 και 4

* $p < 0,001$

Όλα τα ποσοστά αντιστοιχούν στην αναλογία ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην ομάδα πλήρους ανάλυσης.

Την Εβδομάδα 52, το ποσοστό ασθενών που πέτυχαν ανενεργή νόσο κατά ASDAS (ASDAS < 1,3) ήταν 36,4% στην ομάδα Cimzia συγκριτικά με 11,8% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Την Εβδομάδα 52, οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia έδειξαν κλινικά σημαντική βελτίωση του δείκτη MASES συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (μέση μεταβολή LS από την έναρξη -2,4, -0,2 αντίστοιχα).

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Cimzia αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή (PsA001) σε 409 ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών, οι οποίοι έπασχαν από ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα, που εμφανίστηκε στην ενήλικη ζωή, για τουλάχιστον 6 μήνες σύμφωνα με τα Κριτήρια Ταξινόμησης της Ψωριασικής Αρθρίτιδας (CASPAR). Οι ασθενείς είχαν οίδημα και άλγος σε ≥ 3 αρθρώσεις και αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνών οξείας φάσης. Επίσης, οι ασθενείς είχαν ενεργές ψωριασικές βλάβες στο δέρμα ή τεκμηριωμένο ιστορικό ψωρίασης και αποτυχία στη θεραπεία με 1 ή περισσότερα DMARD. Επιτρεπόταν η προηγούμενη θεραπεία με έναν αναστολέα του TNF και το 20% των ασθενών είχαν εκτεθεί σε αναστολείς του TNF στο παρελθόν. Οι ασθενείς έλαβαν δόση φόρτισης Cimzia 400 mg τις Εβδομάδες 0, 2 και 4 (και στις δύο ομάδες θεραπείας) ή εικονικό φάρμακο ακολουθούμενο από Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, ή 400 mg κάθε 4 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο κάθε 2 εβδομάδες. Τα ποσοστά των ασθενών που ελάμβαναν παράλληλα ΜΣΑΦ και συμβατικά DMARD ήταν 72,6% και 70,2% αντίστοιχα. Τα δύο κύρια τελικά σημεία ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR20 την Εβδομάδα 12 και η μεταβολή της τροποποιημένης Συνολικής Βαθμολογίας Sharp (mTSS) από την έναρξη έως την Εβδομάδα 24. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Cimzia σε ασθενείς με PsA, των οποίων τα προεξάρχοντα συμπτώματα ήταν ιερολαγονίτιδα ή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, δεν αναλύθηκαν ξεχωριστά.

Την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο διπλά-τυφλή περίοδο 24 εβδομάδων της μελέτης ακολούθησε μια τυφλή ως προς την δόση περίοδος 24 εβδομάδων και μία ανοικτή περίοδος 168 εβδομάδων. Η μέγιστη διάρκεια της μελέτης ήταν 216 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν Cimzia τόσο κατά την τυφλή ως προς την δόση περίοδο όσο και κατά την ανοικτή περίοδο παρακολούθησης. Συνολικά 264 ασθενείς (64,5%) ολοκλήρωσαν την μελέτη έως την εβδομάδα 216.

Ανταπόκριση ACR

Οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης ACR 20 την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$). Το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση ACR 20 ήταν κλινικά σημαντικό για τις ομάδες θεραπείας με Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες και Cimzia 400 mg κάθε 4 εβδομάδες σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε κάθε επίσκεψη μετά την έναρξη έως την Εβδομάδα 24 (ονομαστική τιμή $p \leq 0,001$ σε κάθε επίσκεψη). Οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia παρουσίασαν σημαντικές βελτιώσεις στα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 50 και 70. Τις

εβδομάδες 12 και 24 παρατηρήθηκαν βελτιώσεις σε παραμέτρους της περιφερικής δραστηριότητας που είναι χαρακτηριστικές της ψωριασικής αρθρίτιδας (π.χ. αριθμός οίδηματωδών αρθρώσεων, αριθμός επώδυνων/ευαίσθητων αρθρώσεων, δακτυλίτιδα και ενθεσίτιδα) στους ασθενείς που έλαβαν Cimzia (ονομαστική τιμή $p<0,01$).

Οι κύριες εκβάσεις ως προς την αποτελεσματικότητα από την κλινική δοκιμή PsA001 παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11 Κύριες εκβάσεις ως προς την αποτελεσματικότητα από την κλινική δοκιμή PsA001 (ποσοστά ασθενών)

Ανταπόκριση	Εικονικό Φάρμακο N=136	Cimzia ^(a) 200 mg Q2W N=138	Cimzia ^(b) 400 mg Q4W N=135
ACR20			
Εβδομάδα 12	24%	58%**	52%**
Εβδομάδα 24	24%	64%**	56%**
ACR50			
Εβδομάδα 12	11%	36%**	33%**
Εβδομάδα 24	13%	44%**	40%**
ACR70			
Εβδομάδα 12	3%	25%**	13%*
Εβδομάδα 24	4%	28%**	24%**
Ανταπόκριση	Εικονικό Φάρμακο N=86	Cimzia ^(a) 200 mg Q2W N=90	Cimzia ^(b) 400 mg Q4W N=76
PASI 75^(γ)			
Εβδομάδα 12	14%	47%***	47%***
Εβδομάδα 24	15%	62%***	61%***
Εβδομάδα 48	N/A	67%	62%

(a) Cimzia χορηγούμενο κάθε 2 εβδομάδες έπειτα από δόση φόρτισης 400 mg τις Εβδομάδες 0, 2 και 4

(b) Cimzia χορηγούμενο κάθε 4 εβδομάδες έπειτα από δόση φόρτισης 400 mg τις Εβδομάδες 0, 2 και 4

(γ) Σε ασθενείς με ποσοστό BSA με ψωριασικές βλάβες τουλάχιστον 3% στην Έναρξη

* $p<0,01$, Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου

** $p<0,001$, Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου

*** $p<0,001$ (ονομαστική τιμή), Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου

Τα αποτελέσματα προέρχονται από την τυχαιοποιημένη ομάδα. Διαφορά Θεραπείας: οι διαφορές Cimzia 200 mg-εικονικό φάρμακο και Cimzia 400 mg-εικονικό φάρμακο (με τα αντίστοιχα 95% CI και τις τιμές p) υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας έναν τυπικό αμφίπλευρο έλεγχο Wald με ασυμπτωτικό τυπικό σφάλμα δοκιμασίας. Για ασθενείς οι οποίοι διέφυγαν της θεραπείας ή είχαν ελλείποντα δεδομένα χρησιμοποιείται καταλογισμός τιμών μη ανταποκριθέντων ασθενών (Non-responder Imputation, NRI).

Από τους 273 ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες και Cimzia 400 mg κάθε 4 εβδομάδες, οι 237 (86,8%) εξακολούθησαν να λαμβάνουν αυτή τη θεραπεία την Εβδομάδα 48. Από τους 138 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, 92, 68 και 48 ασθενείς παρουσίασαν ανταπόκριση ACR 20/50/70, την εβδομάδα 48, αντίστοιχα. Από τους 135 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη Cimzia 400 mg κάθε 4 εβδομάδες, 89, 62 και 41 παρουσίασαν ανταπόκριση ACR 20/50/70, αντίστοιχα.

Για τους ασθενείς που παρέμειναν στην μελέτη, τα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20/50/70 διατηρήθηκαν έως και την εβδομάδα 216. Αυτό ίσχυε και για τις άλλες παραμέτρους περιφερικής ενεργότητας (π.χ. αριθμός οίδηματωδών και επώδυνων / ευαίσθητων αρθρώσεων, δακτυλίτιδας και ενθεσίτιδας).

Ανταπόκριση με βάση τα ακτινολογικά δεδομένα

Στην κλινική δοκιμή PsA001, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης αξιολογήθηκε ακτινολογικά και εκφράστηκε ως μεταβολή της τροποποιημένης συνολικής βαθμολογίας Sharp (mTSS) και των επιμέρους στοιχείων της, της Βαθμολογίας Διάβρωσης (Erosion Score, ES) και της βαθμολογίας στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος (Joint Space Narrowing, JSN) την Εβδομάδα 24, σε σύγκριση με την έναρξη. Η Βαθμολογία mTSS τροποποιήθηκε για την ψωριασική αρθρίτιδα με την προσθήκη των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων της άκρας χειρός. Η θεραπεία με το Cimzia ανέστειλε την ακτινολογική εξέλιξη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24 με βάση τη μεταβολή στη συνολική Βαθμολογία mTSS από την έναρξη (ο μέσος LS [$\pm$ SE] της βαθμολογίας ήταν 0,28 [$\pm$ 0,07] στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με 0,06 [$\pm$ 0,06] στην ομάδα όλων των δόσεων του Cimzia, $p=0,007$). Η αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης διατηρήθηκε με τη θεραπεία με Cimzia έως την Εβδομάδα 48 στην υποομάδα των ασθενών που διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης με βάση τα ακτινολογικά δεδομένα (ασθενείς με Βαθμολογία mTSS > 6 στην έναρξη). Η αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης διατηρήθηκε περαιτέρω με τη θεραπεία με Cimzia έως την Εβδομάδα 216 για τους ασθενείς που παρέμειναν στην μελέτη.

Ανταπόκριση όσον αφορά τη σωματική λειτουργικότητα και αποτελέσματα που σχετίζονται με την υγεία

Στην κλινική δοκιμή PsA001, οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia ανέφεραν σημαντικές βελτιώσεις στη σωματική λειτουργικότητα με βάση το Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Υγείας – Δείκτης Αναπηρίας (Health Assessment Questionnaire – Disability Index, HAQ-DI), στο άλγος με βάση την RAAP, καθώς και στην κόπωση με βάση την Κλίμακα Αξιολόγησης της Κόπωσης (Fatigue Assessment Scale, FAS) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia ανέφεραν σημαντικές βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής με βάση το ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα (PsAQoL) και τα Συστατικά Σωματικής και Ψυχικής Λειτουργικότητας του SF-36, καθώς και στη σχετιζόμενη με την ψωριασική αρθρίτιδα παραγωγικότητα στην εργασία και στο σπίτι, με βάση της Έρευνα Παραγωγικότητας στην Εργασία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι βελτιώσεις που προαναφέρθηκαν διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 216.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Cimzia αξιολογήθηκαν από δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (CIMPASI-1 και CIMPASI-2) και μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και με ενεργό φάρμακο μελέτη (CIMPACT) σε ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών με μέτρια έως βαριά χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας για τουλάχιστον 6 μήνες. Οι ασθενείς είχαν βαθμολογία δείκτη Περιοχής και Βαρύτητας Ψωρίασης (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 12 , προσβεβλημένη επιφάνεια σώματος (body surface area, BSA) $\geq 10\%$, βαθμολογία Συνολικής Εκτίμησης Ιατρού (Physician Global Assessment, PGA) ≥ 3 και ήταν υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία ή/και φωτοθεραπεία ή/και χημειοφωτοθεραπεία. Οι ασθενείς που αρχικά δεν έδειξαν ανταπόκριση σε προηγούμενη βιολογική θεραπεία (που καθορίζεται ως μη απόκριση εντός των πρώτων 12 εβδομάδων θεραπείας) εξαιρέθηκαν από τις μελέτες φάσης III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 και CIMPACT). Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Cimzia αξιολογήθηκαν έναντι αυτών της ετανερσέπτης στη μελέτη CIMPACT.

Στις μελέτες CIMPASI-1 και CIMPASI-2 τα συμπρωτεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό ασθενών που επιτύγχαναν PASI 75 και PGA καθαρή ή σχεδόν καθαρή (με μείωση τουλάχιστον 2 βαθμών από την έναρξη) στην Εβδομάδα 16. Στη μελέτη CIMPACT, το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία ασθενών που επιτύγχαναν PASI 75 στην Εβδομάδα 12. Οι PASI 75 και PGA της Εβδομάδας 16 ήταν δευτερεύοντα τελικά σημεία. Η PASI 90 στην Εβδομάδα 16 ήταν δευτερεύον τελικό σημείο σε όλες τις 3 μελέτες.

Οι μελέτες CIMPASI-1 και CIMPASI-2 αξιολόγησαν 234 ασθενείς και 227 ασθενείς αντίστοιχα. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο είτε Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες (έπειτα από δόση φόρτισης Cimzia 400 mg στις Εβδομάδες 0, 2 και 4) ή Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες. Την Εβδομάδα 16, οι ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί στο Cimzia και πέτυχαν ανταπόκριση PASI 50 συνέχισαν στη λήψη Cimzia έως την Εβδομάδα 48 στην ίδια τυχαιοποιημένη δόση. Οι ασθενείς που αρχικά είχαν τυχαιοποιηθεί στο εικονικό φάρμακο και πέτυχαν ανταπόκριση PASI 50 αλλά όχι ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 16, έλαβαν Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες (με δόση φόρτισης Cimzia 400 mg στις Εβδομάδες 16, 18 και 20). Οι ασθενείς με

ανεπαρκή ανταπόκριση την Εβδομάδα 16 (άτομα χωρίς ανταπόκριση PASI 50) κρίθηκαν κατάλληλοι για τη λήψη Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες με ανοικτή επισήμανση για μέγιστο χρονικό διάστημα 128 εβδομάδων.

Στη μελέτη CIMPACT αξιολογήθηκαν 559 ασθενείς. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο είτε Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες (έπειτα από δόση φόρτισης Cimzia 400 mg στις Εβδομάδες 0, 2 και 4) ή Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες έως και την Εβδομάδα 16, είτε ετανερσέπτη 50 mg ημερησίως έως την Εβδομάδα 12. Οι ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί αρχικά στο Cimzia και πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 16, τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου βάσει του αρχικού τους δοσολογικού τους προγράμματος. Οι ασθενείς που λάμβαναν Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες τυχαιοποιήθηκαν στο Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, Cimzia 400 mg κάθε 4 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που λάμβαναν Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες τυχαιοποιήθηκαν στο Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες, Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μέθοδο μέχρι την Εβδομάδα 48. Όλοι οι ασθενείς που δεν πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 16 εισήλθαν σε σκέλος αποτυφλοποίησης και έλαβαν Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες με ανοικτή επισήμανση, για μέγιστο χρονικό διάστημα 128 εβδομάδων.

Και στις τρεις μελέτες, η τυφλοποιημένη περίοδος συντήρησης 48 εβδομάδων, ακολουθήθηκε από μία ανοικτή περίοδο 96 εβδομάδων, για τους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση PASI 50 την Εβδομάδα 48. Όλοι αυτοί οι ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που ελάμβαναν Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες, ξεκίνησαν την ανοικτή περίοδο με Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες.

Οι ασθενείς ήταν κυρίως άνδρες (64%) και Καυκάσιοι (94%), με μέση ηλικία 45,7 ετών (18 έως 80 ετών). Από αυτούς, ποσοστό 7,2% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Από τους 850 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου ή Cimzia σε αυτές τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, το 29% των ασθενών δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για την αντιμετώπιση της ψωρίασης. Το 47% είχαν υποβληθεί σε φωτοθεραπεία ή σε χημειοφωτοθεραπεία και το 30% είχαν λάβει προηγούμενη βιολογική θεραπεία για τη θεραπεία της ψωρίασης. Από τους 850 ασθενείς, το 14% είχαν λάβει τουλάχιστον έναν ανταγωνιστή του TNF, το 13% είχαν λάβει anti-IL-17 και 5% είχαν λάβει έναν anti-IL 12/23. Το δεκαοχτώ τοις εκατό των ασθενών ανέφεραν ιστορικό ψωριασικής αρθρίτιδας στην έναρξη. Η μέση βαθμολογία PASI στην έναρξη ήταν 20 και εκτεινόταν από 12 έως 69. Η βαθμολογία PGA στην έναρξη εκτεινόταν από μέτρια (70%) έως βαριά (30%). Η μέση βαθμολογία BSA στην έναρξη ήταν 25% και εκτεινόταν από 10% έως 96%.

Κλινική ανταπόκριση στην Εβδομάδα 16 και 48

Τα σημαντικότερα αποτελέσματα των μελετών CIMPASI-1 και CIMPASI-2 παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12 Κλινική ανταπόκριση στις μελέτες CIMPASI-1 και CIMPASI-2 στην Εβδομάδα 16 και την Εβδομάδα 48

	Εβδομάδα 16			Εβδομάδα 48	
CIMPASI-1					
	Εικονικό φάρμακο N=51	Cimzia 200 mg ανά 2 εβδομάδες ^{a)} N=95	Cimzia 400 mg ανά 2 εβδομάδες N=88	Cimzia 200 mg ανά 2 εβδομάδες N=95	Cimzia 400 mg ανά 2 εβδομάδες N=88
PGA καθαρή ή σχεδόν καθαρή ^{β)}	4,2%	47,0%*	57,9%*	52,7%	69,5%
PASI 75	6,5%	66,5%*	75,8%*	67,2%	87,1%
PASI 90	0,4%	35,8%*	43,6%*	42,8%	60,2%
CIMPASI-2					
	Εικονικό φάρμακο N=49	Cimzia 200 mg ανά 2 εβδομάδες ^{a)} N=91	Cimzia 400 mg ανά 2 εβδομάδες N=87	Cimzia 200 mg ανά 2 εβδομάδες N= 91	Cimzia 400 mg ανά 2 εβδομάδες N= 87
PGA καθαρή ή σχεδόν καθαρή ^{β)}	2,0%	66,8%*	71,6%*	72,6%	66,6%
PASI 75	11,6%	81,4%*	82,6%*	78,7%	81,3%
PASI 90	4,5%	52,6%*	55,4%*	59,6%	62,0%

^{b)} Cimzia 200 mg χορηγούμενο κάθε 2 εβδομάδες, του οποίου προηγούταν δόση φόρτισης 400 mg στις Εβδομάδες 0, 2, 4.

^{b)} Κλίμακα 5 κατηγοριών PGA. Η επιτυχία της θεραπείας με βαθμολόγηση καθαρή (0) ή σχεδόν καθαρή (1) σήμαινε κανένα σημείο ψωρίασης ή φυσιολογικό έως ρόδινο χρωματισμό των βλαβών, καμία πάχυνση της πλάκας και καθόλου έως ελάχιστη εστιακή απολέπιση.

* Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου: $p < 0,0001$.

Τα ποσοστά ανταπόκρισης και οι τιμές p για τις PASI και PGA υπολογίστηκαν βάσει ενός μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης όπου τα ελλείποντα δεδομένα καταλογίστηκαν με χρήση πολλαπλού καταλογισμού, βάσει της μεθόδου MCMC. Οι ασθενείς που προσχώρησαν στο σκέλος αποτυφλοποίησης ή αποσύρθηκαν (βάσει της αποτυχίας ανταπόκρισης PASI 50) χαρακτηρίστηκαν ως ασθενείς χωρίς ανταπόκριση στην Εβδομάδα 48.

Τα αποτελέσματα προέρχονταν από το Τυχαιοποιημένο Σύνολο.

Τα σημαντικότερα αποτελέσματα της δοκιμής CIMPACT παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13 Κλινική ανταπόκριση στη μελέτη CIMPACT στην Εβδομάδα 12 και στην Εβδομάδα 16

	Εβδομάδα 12				Εβδομάδα 16		
	Εικονικό φάρμακο N=57	Cimzia 200 mg ανά 2 εβδομάδες ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg ανά 2 εβδομάδες N=167	Ετανερσέπτη 50 mg δύο φορές την εβδομάδα N=170	Εικονικό φάρμακο N=57	Cimzia 200 mg ανά 2 εβδομάδες N=165	Cimzia 400 mg ανά 2 εβδομάδες N=167
PASI 75	5%	61,3%*	66,7%*	53,3%	3,8%	68,2%*	74,7%*
PASI 90	0,2%	31,2%*	34,0%*	27,1%	0,3%	39,8%*	49,1%*
PGA καθαρή ή σχεδόν καθαρή ^{β)}	1,9%	39,8%**	50,3%*	39,2%	3,4%	48,3%*	58,4%*

^{β)} Cimzia 200 mg χορηγούμενο κάθε 2 εβδομάδες, του οποίου προηγούταν δόση φόρτισης 400 mg στις Εβδομάδες 0, 2, 4.

^{β)} Κλίμακα 5 κατηγοριών PGA. Η επιτυχία της θεραπείας με βαθμολόγηση καθαρή (0) ή σχεδόν καθαρή (1) σήμαινε κανένα σημείο ψωρίασης ή φυσιολογικό έως ρόδινο χρωματισμό των βλαβών, καμία πάχυνση της πλάκας και καθόλου έως ελάχιστη εστιακή απολέπιση.

* Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου: $p < 0,0001$.

[§] Το Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες έναντι της ετανερσέπτης 50 mg δύο φορές την εβδομάδα επέδειξε μη κατωτερότητα (η διαφορά μεταξύ της ετανερσέπτης και του Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες ήταν 8,0%, 95% ΔΕ -2,9, 18,9) βάσει ενός προκαθορισμένου περιθωρίου μη κατωτερότητας 10%).

^{§§} Το Cimzia 400 mg κάθε δύο εβδομάδες έναντι της ετανερσέπτης 50 mg δύο φορές την εβδομάδα επέδειξε ανωτερότητα ($p < 0,05$)

** Το Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου $p < 0,001$. Τα ποσοστά ανταπόκρισης και οι τιμές p βασίστηκαν σε μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης.

Τα ελλείποντα δεδομένα καταλογίστηκαν με χρήση πολλαπλού καταλογισμού βάσει της μεθόδου MCMC.

Τα αποτελέσματα προέρχονταν από το Τυχαιοποιημένο Σύνολο.

Και στις 3 μελέτες, το ποσοστό ανταπόκρισης PASI 75 ήταν σημαντικά μεγαλύτερο για το Cimzia σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ξεκινώντας από την Εβδομάδα 4.

Και οι δύο δόσεις του Cimzia επέδειξαν αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, σωματικό βάρος, ΔΜΣ, διάρκεια νόσου ψωρίασης, προηγούμενη λήψη συστημικών θεραπειών και προηγούμενη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες.

Διατήρηση ανταπόκρισης

Σε μια ενοποιημένη ανάλυση των CIMPA1-1 και CIMPA1-2, μεταξύ των ασθενών που είχαν ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 16 και λάμβαναν Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες (N=134 από 175 τυχαιοποιημένους ασθενείς) ή Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες (N=132 από 186 τυχαιοποιημένους ασθενείς), η διατήρηση της ανταπόκρισης στην Εβδομάδα 48 ήταν 98,0% και 87,5% αντίστοιχα. Μεταξύ των ασθενών που είχαν βαθμολογία PGA καθαρή ή σχεδόν καθαρή στην Εβδομάδα 16 και λάμβαναν Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες (N=103 από 175) ή Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες (N=95 από 186), η διατήρηση της ανταπόκρισης στην Εβδομάδα 48 ήταν 85,9% και 84,3% αντίστοιχα.

Μετά από 96 επιπλέον εβδομάδες ανοιχτής θεραπείας (Εβδομάδα 144) αξιολογήθηκε η διατήρηση ανταπόκρισης. Το είκοσι ένα τοις εκατό όλων των τυχαιοποιημένων ασθενών παρουσίασαν αδυναμία παρακολούθησης πριν από την Εβδομάδα 144. Περίπου στο 27% των ασθενών που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, οι οποίοι εισήχθησαν σε ανοιχτή θεραπεία μεταξύ των 48 και 144 εβδομάδων με Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, η δόση αυξήθηκε σε Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες για τη διατήρηση της ανταπόκρισης. Σε μια ανάλυση στην οποία όλοι οι ασθενείς με αποτυχίες θεραπείας θεωρήθηκαν ως μη ανταποκρινόμενοι, η διατήρηση ανταπόκρισης της ομάδας θεραπείας που ελάμβανε Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες για το αντίστοιχο τελικό σημείο, μετά από 96 επιπλέον εβδομάδες ανοιχτής

θεραπείας, ήταν 84,5% όσον αφορά τον δείκτη PASI 75 για τους συμμετέχοντες στη μελέτη που είχαν ανταπόκριση στην Εβδομάδα 16 και 78,4% για τους ασθενείς που είχαν βαθμολογία PGA καθαρή ή σχεδόν καθαρή. Η διατήρηση της ανταπόκρισης της ομάδας θεραπείας που λάμβανε Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες, η οποία εισήλθε στην ανοιχτή περίοδο με Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, ήταν 84,7% όσον αφορά τον δείκτη PASI 75 για τους συμμετέχοντες στη μελέτη που είχαν ανταπόκριση στην Εβδομάδα 16 και 73,1% για τους ασθενείς που είχαν βαθμολογία PGA καθαρή ή σχεδόν καθαρή.

Αυτά τα ποσοστά ανταπόκρισης βασίστηκαν σε ένα λογιστικό μοντέλο παλινδρόμησης, όπου τα ελλείποντα δεδομένα καταλογίστηκαν σε διάστημα 48 ή 144 εβδομάδων, με χρήση πολλαπλού καταλογισμού (μέθοδος MCMC), σε συνδυασμό με NRI για τις αποτυχίες της θεραπείας.

Στη μελέτη CIMPACT, μεταξύ των ασθενών με ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 16 που λάμβαναν Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες και τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου είτε σε Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες, είτε σε Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες είτε εικονικό φάρμακο, υπήρξε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 48 στις ομάδες με Cimzia σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (98,0%, 80,0% και 36,0% αντίστοιχα). Μεταξύ των ασθενών με ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 16 που λάμβαναν Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες και τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου είτε σε Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες, είτε σε Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες είτε εικονικό φάρμακο, υπήρξε επίσης μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 48 στις ομάδες με Cimzia σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (88,6%, 79,5% και 45,5% αντίστοιχα). Για τα ελλείποντα δεδομένα χρησιμοποιήθηκε καταλογισμός ασθενών χωρίς ανταπόκριση.

Ποιότητα ζωής / Αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις

Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις την Εβδομάδα 16 (CIMPASI-1 και CIMPASI-2) από την αρχική τιμή σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο καταδείχθηκαν στον Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (Dermatology Life Quality Index, DLQI). Η μέση μείωση (βελτίωση) στον DLQI από την αρχική τιμή είχε εύρος από -8,9 έως -11,1 με το Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, από -9,6 έως -10,0 με το Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες, έναντι -2,9 έως -3,3 για το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16.

Επιπροσθέτως, στην Εβδομάδα 16, η χορήγηση Cimzia σχετίστηκε με τη μεγαλύτερη αναλογία ασθενών να επιτυγχάνει βαθμολογία στον DLQI 0 ή 1 (Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες, 45,5% και 50,6% αντίστοιχα, Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, 47,4% και 46,2% αντίστοιχα, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, 5,9% και 8,2% αντίστοιχα).

Οι βελτιώσεις στη βαθμολογία του DLQI διατηρήθηκαν ή παρουσίασαν ελαφρά μείωση έως την Εβδομάδα 144.

Οι ασθενείς που λάμβαναν Cimzia ανέφεραν βελτιώσεις σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στη Νοσοκομειακή Κλίμακα Άγχους και Κατάθλιψης (HADS-D).

Ανοσογονικότητα

Τα παρακάτω δεδομένα αντιστοιχούν στο ποσοστό των ασθενών στους οποίους τα αποτελέσματα των εξετάσεων θεωρήθηκαν θετικά για αντισώματα στην κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη σε ELISA, και αργότερα σε περισσότερο ευαίσθητη μέθοδο, και εξαρτώνται ιδιαίτερα από την ευαισθησία και την ειδικότητα του προσδιορισμού. Η παρατηρούμενη συχνότητα εμφάνισης της θετικότητας των αντισωμάτων (συμπεριλαμβανομένων αντισωμάτων με εξουδετερωτική δράση) σε έναν προσδιορισμό, μπορεί να εξαρτάται σημαντικά από αρκετούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ευαισθησίας και της ειδικότητας του προσδιορισμού, της μεθοδολογίας του προσδιορισμού, του χειρισμού του δείγματος, του χρόνου συλλογής του δείγματος, των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων και της υποκείμενης νόσου. Για τους λόγους αυτούς, η σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης αντισωμάτων στην κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη στις

μελέτες που περιγράφονται στη συνέχεια, με τη συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων σε άλλες μελέτες ή σε άλλα προϊόντα μπορεί να είναι παραπλανητική.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το συνολικό ποσοστό ασθενών με αντισώματα στο Cimzia, ανιχνεύσιμα σε τουλάχιστον 1 περίπτωση, ήταν 9,6% στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΡΑ. Περίπου το 1/3 των ασθενών με θετικούς τίτλους αντισωμάτων είχαν αντισώματα με εξουδετερωτική δράση *in vitro*. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά (MTX) είχαν χαμηλότερο ποσοστό ανάπτυξης αντισωμάτων από τους ασθενείς που δεν έλαβαν ανοσοκατασταλτικά κατά την έναρξη. Ο σχηματισμός αντισωμάτων συσχετίστηκε με μειωμένη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα και σε ορισμένους ασθενείς με μειωμένη αποτελεσματικότητα.

Σε 2 μακροχρόνιες (μέχρι 5 έτη έκθεσης) ανοικτής επισήμανσης μελέτες, το συνολικό ποσοστό των ασθενών με αντισώματα κατά του Cimzia ανιχνεύσιμα σε τουλάχιστον μία περίπτωση ήταν 13% (8,4% των ασθενών είχαν σχηματισμό παροδικών αντισωμάτων και ένα επιπλέον 4,7% είχε σχηματισμό εμμενουσών αντισωμάτων κατά του Cimzia). Το συνολικό ποσοστό των ασθενών που ήταν θετικοί στην παρουσία αντισωμάτων με εμμένουσα μείωση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα υπολογίστηκε στο 9,1%. Όπως και στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η παρουσία αντισωμάτων συσχετίστηκε με μειωμένη αποτελεσματικότητα σε ορισμένους ασθενείς.

Ένα μοντέλο φαρμακοδυναμικής, που στηριζόταν σε δεδομένα κλινικής δοκιμής Φάσης III προβλέπει ότι περίπου το 15% των ασθενών αναπτύσσουν αντισώματα σε 6 μήνες λαμβάνοντας το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα (200 mg κάθε 2 εβδομάδες μετά από δόση φόρτισης) χωρίς ταυτόχρονη θεραπεία με MTX. Ο αριθμός αυτός μειώνεται όσο αυξάνονται οι δόσεις της συγχρησιμοποιούμενης θεραπείας με MTX. Τα δεδομένα αυτά συμφωνούν με τα δεδομένα των παρατηρήσεων.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το συνολικό ποσοστό των ασθενών με αντισώματα κατά του Cimzia ανιχνεύσιμα σε τουλάχιστον μία περίπτωση έως την Εβδομάδα 24, ήταν 11,7% στη Φάση III, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα. Ο σχηματισμός αντισωμάτων συσχετίστηκε με ελαττωμένες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα.

Καθ' όλη την διάρκεια της μελέτης (έως 4 έτη έκθεσης), το συνολικό ποσοστό των ασθενών με αντισώματα κατά του Cimzia ανιχνεύσιμα σε τουλάχιστον μία περίπτωση ήταν 17,3% (8,7% είχαν παροδικό σχηματισμό και ένα επιπλέον 8,7% είχε εμμένοντα σχηματισμό αντισωμάτων κατά του Cimzia). Το συνολικό ποσοστό ασθενών που ήταν θετικοί σε παρουσία αντισωμάτων με εμμένουσα μείωση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα υπολογίστηκε σε 11,5%.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο μελέτες φάσης III, τα ποσοστά των ασθενών που ήταν θετικοί σε αντισώματα κατά του Cimzia σε τουλάχιστον μία περίπτωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας έως την Εβδομάδα 48 ήταν 8,3% (22/265) και 19,2% (54/281) για το σχήμα Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες και το σχήμα Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες αντίστοιχα. Στις μελέτες CIMPASI-1 και CIMPASI-2, εξήντα ασθενείς ήταν θετικοί σε αντισώματα. Οι 27 από αυτούς τους ασθενείς ήταν αξιολογήσιμοι για αντισώματα με εξουδετερωτική δράση και βρέθηκαν θετικοί. Οι πρώτες εμφανίσεις θετικότητας σε αντισώματα κατά την ανοικτή περίοδο παρατηρήθηκαν στο 2,8% (19/668) των ασθενών. Η θετικότητα σε αντισώματα σχετίστηκε με χαμηλή συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα και, σε μερικούς ασθενείς, με μειωμένη αποτελεσματικότητα.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

AS001

Το συνολικό ποσοστό των ασθενών με αντισώματα κατά του Cimzia ανιχνεύσιμα σε τουλάχιστον μία περίπτωση έως την Εβδομάδα 24 ήταν 4,4% στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη AS001 φάσης III σε ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (υποπληθυσμοί με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα). Η δημιουργία αντισωμάτων σχετίστηκε με μειωμένη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα.

Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (έως 192 εβδομάδες), το συνολικό ποσοστό των ασθενών με αντισώματα κατά του Cimzia, ανιχνεύσιμα σε τουλάχιστον μία περίπτωση ήταν 9,6% (4,8% είχαν παροδικό σχηματισμό και ένα επιπλέον 4,8% είχε εμμένοντα σχηματισμό αντισωμάτων κατά του Cimzia). Το συνολικό ποσοστό ασθενών που ήταν θετικοί σε παρουσία αντισωμάτων με εμμένουσα μείωση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα υπολογίσθηκε σε 6,8%.

AS0006 και C-OPTIMISE

Στη μελέτη AS0006 (και αργότερα, επίσης, στη μελέτη C-OPTIMISE) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά ένας πιο ευαίσθητος και ανεκτικός στο φάρμακο προσδιορισμός, ο οποίος οδήγησε σε μεγαλύτερο ποσοστό δειγμάτων με μετρήσιμα αντισώματα στο Cimzia και επομένως μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ασθενών που ταξινομούνται ως θετικοί στο αντίσωμα. Στη μελέτη AS0006, η συνολική επίπτωση ασθενών με θετικά αντισώματα στο Cimzia ήταν 97% (248/255 ασθενείς) μετά από έως 52 εβδομάδες θεραπείας. Μόνο οι υψηλότεροι τίτλοι συνδέθηκαν με μειωμένα επίπεδα Cimzia στο πλάσμα, ωστόσο δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην αποτελεσματικότητα. Παρόμοια αποτελέσματα σε σχέση με τα αντισώματα στο Cimzia παρατηρήθηκαν στη μελέτη C-OPTIMISE. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη C-OPTIMISE υπέδειξαν, επίσης, ότι η μείωση της δόσης σε Cimzia 200 mg κάθε 4 εβδομάδες δεν άλλαξε τις εκβάσεις ανοσογονικότητας.

Περίπου το 22% (54/248) των ασθενών στη μελέτη AS0006 με θετικά αντισώματα κατά του Cimzia οποιαδήποτε στιγμή είχαν αντισώματα που ταξινομούνταν ως αντισώματα με εξουδετερωτική δράση. Η εξουδετερωτική κατάσταση των αντισωμάτων στη μελέτη C-OPTIMISE δεν αξιολογήθηκε.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι συγκεντρώσεις της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης στο πλάσμα ήταν γενικά ανάλογες της δόσης. Το προφίλ φαρμακοκινητικής που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωρίαση ήταν συνεπές με αυτό που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές.

Απορρόφηση

Μετά από υποδόρια χορήγηση, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν μεταξύ 54 και 171 ωρών μετά την ένεση. Η κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη έχει βιοδιαθεσιμότητα (F) περίπου 80% (εύρος 76% έως 88%) μετά από υποδόρια χορήγηση σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής (V/F) εκτιμήθηκε ότι ήταν 8,01 l σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και στα 4,71 l σε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η πεγκυλίωση, η ομοιοπολική σύνδεση πολυμερών PEG σε πεπτίδια, καθυστερεί την απομάκρυνση των μορίων αυτών από την κυκλοφορία με διάφορους μηχανισμούς, όπως είναι η μειωμένη νεφρική κάθαρση, η μειωμένη πρωτεόλυση και η μειωμένη ανοσογονικότητα. Κατά παρόμοιο τρόπο, η κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη είναι ένα κλάσμα αντισώματος Fab' συζευγμένο με PEG προκειμένου να παραταθεί ο χρόνος ημίσειας ζωής του Fab' στο πλάσμα, σε χρόνο συγκρίσιμο με το μόριο του πλήρους αντισώματος. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής φάσης αποβολής ($t_{1/2}$) ήταν περίπου 14 ημέρες για όλες τις δόσεις που εξετάστηκαν.

Η κάθαρση μετά από υποδόρια χορήγηση εκτιμήθηκε ότι ήταν 21.0 ml/h, σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού με ρευματοειδή αρθρίτιδα, με διακύμανση μεταξύ των ασθενών 30,8% (CV), ενώ υπήρχε διακύμανση μεταξύ των περιστατικών κατά 22,0%. Κατά την αξιολόγηση με την προηγούμενη μέθοδο ELISA, η παρουσία αντισωμάτων στην κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη οδηγεί σε περίπου τριπλάσια αύξηση της κάθαρσης. Σε σύγκριση με ένα άτομο 70 kg, η κάθαρση είναι κατά 29% χαμηλότερη και κατά 38% υψηλότερη, αντιστοίχως, σε μεμονωμένους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, βάρους 40 kg και 120 kg. Η κάθαρση μετά την

υποδόρια χορήγηση σε ασθενείς με ψωρίαση ήταν 14 ml/h, με διακύμανση μεταξύ των ασθενών 22,2% (CV).

Το κλάσμα Fab' περιλαμβάνει πρωτεϊνικές ενώσεις και αναμένεται ότι αποικοδομείται σε πεπτίδια και αμινοξέα με πρωτεόλυση. Το αποσυζευγμένο συστατικό PEG απομακρύνεται ταχέως από το πλάσμα και απεκκρίνεται δια των νεφρών σε άγνωστο βαθμό.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της επίδρασης της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης ή του κλάσματος PEG του. Εντούτοις, από την φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού με βάση άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία προκύπτει ότι δεν υπάρχει επίδραση στην κάθαρση κρεατινίνης. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να παρασχεθεί δοσολογική σύσταση σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική στο κλάσμα PEG της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης αναμένεται να εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία, αλλά δεν αξιολογήθηκε σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της επίδρασης της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης.

Ηλικιωμένοι ασθενείς(ηλικίας ≥ 65)

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές κλινικές δοκιμές σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική στο συνολικό πληθυσμό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, στον οποίο 78 άτομα (13,2% του πληθυσμού) ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και το μεγαλύτερης ηλικίας άτομο ήταν 83 ετών. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της ηλικίας σε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ενήλικες ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκα.

Κύηση

Σε μια κλινική μελέτη, 21 γυναίκες έλαβαν Cimzia σε δόση συντήρησης 200 mg ή 400 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 400 mg κάθε 4 εβδομάδες, κατά τη διάρκεια της κύησης και για τουλάχιστον 13 εβδομάδες στην περίοδο της λοχείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Με βάση την πληθυσμιακή ΦΚ μοντελοποίηση, η διάμεση συστηματική έκθεση στο Cimzia για τα υπό μελέτη δοσολογικά σχήματα εκτιμήθηκε ότι είναι κατά 22% (AUC) και 36% (C_{min}) χαμηλότερα κατά τη διάρκεια της κύησης (με τη μεγαλύτερη μείωση να παρατηρείται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου) σε σχέση με την περίοδο της λοχείας ή σε άτομα που δεν είναι έγκυοι.

Παρότι οι συγκεντρώσεις της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες κατά τη διάρκεια της κύησης σε σύγκριση με την περίοδο της λοχείας, εξακολουθούσαν να είναι εντός του εύρους των συγκεντρώσεων που παρατηρούνται σε ενήλικες ασθενείς που δεν είναι έγκυοι με ψωρίαση, axSpA και ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Φύλο

Δεν υπήρχε επίδραση του φύλου στη φαρμακοκινητική της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης. Καθώς η κάθαρση μειώνεται όσο μειώνεται το σωματικό βάρος, οι γυναίκες μπορεί γενικά να παρουσιάζουν υψηλότερη συστηματική έκθεση στην κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη.

Φαρμακοκινητικές/Φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Με βάση δεδομένα κλινικών δοκιμών Φάσης II και Φάσης III σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, τεκμηριώθηκε σχέση έκθεσης – ανταπόκρισης μεταξύ της μέσης συγκέντρωσης της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια του δοσολογικού μεσοδιαστήματος (C_{avg}) και της αποτελεσματικότητας (προσδιορισμός των ατόμων που ανταποκρίνονται στη θεραπεία με βάση την ACR 20). Η τυπική μέση C_{avg} που οδηγεί στο ήμισυ της μέγιστης πιθανότητας ανταπόκρισης ACR 20 (EC50) ήταν 17 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 10-23 $\mu\text{g/ml}$). Παρομοίως, με βάση δεδομένα κλινικών δοκιμών φάσης III σε ασθενείς με ψωρίαση, τεκμηριώθηκε σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης μεταξύ της μέσης συγκέντρωσης της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης στο πλάσμα και της PASI με EC90 11,1 $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε πιθήκους cynomolgus διεξήχθησαν κεντρικές, μη κλινικές μελέτες ασφαλείας. Ιστοπαθολογικές μελέτες σε επίμυες και πιθήκους, στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις υψηλότερες από τις χορηγούμενες σε ανθρώπους, έδειξαν κυτταρική διαδικασία σχηματισμού κενотоπίων, κυρίως στα μακροφάγα σε ορισμένα όργανα (λεμφαδένες, θέσεις ένεσης, σπλήνα, επινεφρίδια, μήτρα, τράχηλος, χοριοειδές πλέγμα του εγκεφάλου και σε επιθηλιακά κύτταρα του χοριοειδούς πλέγματος). Είναι πιθανόν το εύρημα αυτό να οφειλόταν στην πρόσληψη του μορίου PEG από τα κύτταρα. *In vitro* λειτουργικές μελέτες σε ανθρώπινα κενотоπία μακροφάγων έδειξαν ότι όλες οι λειτουργίες που εξετάστηκαν διατηρήθηκαν. Μελέτες σε επίμυες έδειξαν ότι το > 90% του χορηγούμενου PEG απομακρύνθηκε στους 3 μήνες μετά την χορήγηση εφάπαξ δόσης, και κύρια οδός απέκκρισης ήταν τα ούρα.

Δεν παρατηρείται διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης και του TNF τρωκτικών. Επομένως, έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας με ομόλογο αντιδραστήριο που αναγνωρίζει τον TNF επίμυος. Η αξία των δεδομένων αυτών για την εκτίμηση του κινδύνου στον άνθρωπο μπορεί να είναι περιορισμένη. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη μητέρα ή στη γονιμότητα του θήλεος, στην κατάσταση του εμβρύου και στους προ- και μετα- γεννητικούς δείκτες αναπαραγωγής σε επίμυες όπου χρησιμοποιήθηκε το πεγκυλιωμένο Fab' TNF α αντίσωμα επίμυος (anti-rat TNF α PEGylated Fab'), cTN3 PE, μετά από διατηρούμενη καταστολή του TNF α . Σε αρσενικούς επίμυες, παρατηρήθηκε μειωμένη κινητικότητα του σπέρματος και μια τάση για μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων.

Μελέτες κατανομής κατέδειξαν ότι η μεταφορά του cTN3 PF μέσω του πλακούντα και του γάλακτος στην κυκλοφορία του εμβρύου και του νεογνού, αντιστοίχως, είναι αμελητέα. Η κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη δεν δεσμεύεται από τον ανθρώπινο νεογνικό υποδοχέα Fc (FcRn). Τα στοιχεία από ανθρώπινο μοντέλο κλειστού κυκλώματος μεταφοράς του πλακούντα *ex vivo* καταδεικνύουν μικρή ή αμελητέα μεταφορά στο εμβρυϊκό διαμέρισμα. Επιπλέον, τα πειράματα διακυτταρικής μετακίνησης που μεσολαβείται από FcRn σε κύτταρα που είχαν διαμολυνθεί με ανθρώπινο FcRn έδειξαν ότι η μεταφορά ήταν αμελητέα (βλ. παράγραφο 4.6).

Σε προκλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκαν μεταλλαξιογόνος ή κλαστογόνος δράση. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με την κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Οξικό νάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Βλ. επίσης παράγραφο 6.4 για διάρκεια ζωής που σχετίζεται με τη φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Οι προγεμισμένες σύριγγες μπορούν να φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) για μία μοναδική περίοδο έως 10 ημέρες με προστασία από το φως. Στο τέλος αυτής της περιόδου οι προγεμισμένες σύριγγες **πρέπει να χρησιμοποιηθούν ή να απορριφθούν**.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ένα ml προγεμισμένης σύριγγας (γυαλί τύπου I) με πώμα από (ελαστικό βρωμοβουτύλιο), περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης. Το προστατευτικό της βελόνης είναι ελαστικό στυρενίου-βουταδιενίου, το οποίο περιέχει ένα παράγωγο λάτεξ από φυσικό ελαστικό (βλ. παράγραφο 4.4).

Συσκευασία που περιέχει 2 προγεμισμένες σύριγγες και 2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα.

Συσκευασία πολλών τεμαχίων, που περιέχει 6 (3 συσκευασίες των 2) προγεμισμένες σύριγγες και 6 (3 συσκευασίες των 2) τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα.

Συσκευασία πολλών τεμαχίων που περιέχει 10 (5 συσκευασίες των 2) προγεμισμένες σύριγγες και 10 (5 συσκευασίες των 2) τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα.

Συσκευασία που περιέχει 2 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας και 2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα (χρησιμοποιείται μόνο από επαγγελματίες υγείας).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Λεπτομερείς οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση του Cimzia σε προγεμισμένη σύριγγα παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν είναι μόνο για εφάπαξ χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

UCB Pharma S.Aa
Allée de la Recherche 60
B-1070 Βρυξέλλες
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/544/001

EU/1/09/544/002

EU/1/09/544/003

EU/1/09/544/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01 Οκτωβρίου 2009

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Μαΐου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Η κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε ένα ml.

Η κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη είναι ένα ανασυνδυασμένο, εξανθρωπισμένο κλάσμα αντισώματος Fab' έναντι του παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (TNFα), ο οποίος εκφράζεται σε *Escherichia coli* και συζεύγνυται με το polyethylene glycol (PEG).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Διαυγές έως ιριδίζον γαλακτώδες, άχρωμο έως κίτρινο διάλυμα. Το pH του διαλύματος είναι περίπου 4.7.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Cimzia σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής, ενεργής ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA) σε ενήλικες ασθενείς, στους οποίους η ανταπόκριση σε τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (DMARD) συμπεριλαμβανομένης της MTX, αποδείχθηκε ανεπαρκής. Το Cimzia μπορεί να χορηγηθεί σαν μονοθεραπεία σε περιπτώσεις δυσανεξίας στη MTX ή όταν η συνεχιζόμενη θεραπεία με MTX είναι ακατάλληλη
- τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού και προϊούσας RA σε ενήλικες που δεν έχουν λάβει MTX ή άλλα DMARD στο παρελθόν.

Το Cimzia σε συνδυασμό με MTX, έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει την εξέλιξη της βλάβης των αρθρώσεων όπως αυτή μετρήθηκε ακτινολογικά και βελτιώνει τη φυσική λειτουργία.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Το Cimzia ενδείκνυται για την αντιμετώπιση σοβαρής, ενεργής αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, που περιλαμβάνει:

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ) (γνωστή επίσης ως αξονική σπονδυλαρθρίτιδα με ακτινογραφικά ευρήματα)

Ενήλικες με σοβαρή ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα οι οποίοι παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή έχουν δυσανεξία σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα ΑΣ (γνωστή επίσης ως αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα)

Ενήλικες με σοβαρή ενεργό αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα ΑΣ αλλά με αντικειμενικά σημεία φλεγμονής, όπως διαπιστώνεται μέσω αυξημένης C-αντιδρώσας πρωτεΐνης

(CRP) ή/και μέσω μαγνητικής τομογραφίας (MRI), οι οποίοι παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή έχουν δυσανεξία σε ΜΣΑΦ.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Cimzia, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργής ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, στους οποίους η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με DMARD αποδείχθηκε ανεπαρκής.

Το Cimzia μπορεί να χορηγηθεί σαν μονοθεραπεία σε περιπτώσεις δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη ή όταν η συνεχιζόμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη είναι ακατάλληλη.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Το Cimzia ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες που είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

Για λεπτομέρειες σχετικά με τις θεραπευτικές επιδράσεις, βλ. παράγραφο 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η εποπτεία της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία των παθήσεων για τις οποίες το Cimzia έχει ένδειξη. Στους ασθενείς πρέπει να δοθεί η ειδική κάρτα υπενθύμισης του ασθενούς.

Δοσολογία

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, ψωρίαση κατά πλάκας

Δόση φόρτισης

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Cimzia για ενήλικες ασθενείς είναι 400 mg (χορηγούμενα ως 2 υποδόριες ενέσεις των 200 mg η κάθε μία) τις εβδομάδες 0, 2 και 4. Για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και την ψωριασική αρθρίτιδα, η χορήγηση MTX πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Cimzia, όποτε αρμόζει.

Δόση συντήρησης

Ρευματοειδή αρθρίτιδα

Μετά την αρχική δόση, η συνιστώμενη δόση συντήρησης του Cimzia για ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι 200 mg κάθε 2 εβδομάδες. Μόλις επιβεβαιωθεί η κλινική ανταπόκριση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο ενός εναλλακτικού δοσολογικού σχήματος συντήρησης των 400 mg κάθε 4 εβδομάδες. Η χορήγηση MTX πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Cimzia, όποτε αρμόζει.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Μετά την αρχική δόση, η συνιστώμενη δόση συντήρησης του Cimzia για ενήλικες ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα είναι 200 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 400 mg κάθε 4 εβδομάδες. Μετά από τουλάχιστον 1 έτος θεραπείας με Cimzia, σε ασθενείς με διατηρούμενη ύφεση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μειωμένης δόσης συντήρησης 200 mg κάθε 4 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1).

Ψωριασική αρθρίτιδα

Μετά την αρχική δόση, η συνιστώμενη δόση συντήρησης του Cimzia για ενήλικες ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα είναι 200 mg κάθε 2 εβδομάδες. Μόλις επιβεβαιωθεί η κλινική ανταπόκριση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο ενός εναλλακτικού δοσολογικού σχήματος συντήρησης των 400 mg κάθε 4 εβδομάδες. Η χορήγηση MTX πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Cimzia, όποτε αρμόζει.

Για τις παραπάνω ενδείξεις, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως εντός 12 εβδομάδων θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να

επανεξετασθεί προσεκτικά σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ενδείξεις θεραπευτικής ωφέλειας εντός των πρώτων 12 εβδομάδων της θεραπείας.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Μετά τη δόση έναρξης, η δόση συντήρησης του Cimzia για ενήλικες ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας είναι 200 mg κάθε 2 εβδομάδες. Μπορεί να εξεταστεί η χορήγηση 400 mg κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση (βλ. παράγραφο 5.1).

Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας υποδεικνύουν ότι κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως εντός 16 εβδομάδων θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να επανεξετάζεται προσεκτικά σε ασθενείς που δεν επιδεικνύουν θεραπευτικό όφελος εντός των πρώτων 16 εβδομάδων θεραπείας. Η κατάσταση μερικών ασθενών που επιδεικνύουν αρχικά μερική ανταπόκριση ενδέχεται, στη συνέχεια, να παρουσιάσει βελτίωση με τη συνέχιση της θεραπείας πέραν των 16 εβδομάδων.

Παράλειψη δόσης

Σε όσους ασθενείς παραλείπουν μια δόση πρέπει να συσταθεί να χορηγήσουν την επόμενη ένεση του Cimzia μόλις το θυμηθούν και να συνεχίσουν τις επόμενες δόσεις σύμφωνα με τις οδηγίες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας < 18 ετών)

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Cimzia δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της ηλικίας σε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση στο σύνολο των ασθενών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Το Cimzia δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δοσολογία (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το συνολικό περιεχόμενο (1 ml) της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας πρέπει να χορηγείται ως υποδόρια ένεση μόνο. Κατάλληλα σημεία για τη χορήγηση της ένεσης περιλαμβάνουν το μηρό ή την κοιλιακή χώρα.

Μετά την κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική χορήγησης της ένεσης, οι ασθενείς μπορούν να χορηγήσουν οι ίδιοι την ένεση στον εαυτό τους χρησιμοποιώντας την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας, εάν ο θεράπων ιατρός τους κρίνει ότι είναι κατάλληλο και με ιατρική παρακολούθηση, όπως απαιτείται. Ο ιατρός θα πρέπει να συζητήσει με τον ασθενή σχετικά με το ποια επιλογή τύπου ένεσης είναι η πιο κατάλληλη.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργός φυματίωση ή άλλες σοβαρές λοιμώξεις, όπως σηψαιμία ή ευκαιριακές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίας NYHA III/IV) (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Λοιμώξεις

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Cimzia. Επειδή για την απομάκρυνση της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης από τον οργανισμό μπορεί να απαιτηθούν μέχρι και 5 μήνες, η παρακολούθηση πρέπει να συνεχισθεί καθ' όλο το χρονικό αυτό διάστημα (βλ. παράγραφο 4.3).

Η θεραπεία με το Cimzia δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με κλινικά σημαντική ενεργό λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένων χρόνιων ή τοπικών λοιμώξεων, μέχρις ότου η λοίμωξη τεθεί υπό έλεγχο (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν νέα λοίμωξη, ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με το Cimzia, πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η χορήγηση του Cimzia πρέπει να διακόπτεται εάν ο ασθενής αναπτύξει νέα σοβαρή λοίμωξη, μέχρι να τεθεί υπό έλεγχο η λοίμωξη. Οι ιατροί πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν εξετάζουν τη χορήγηση του Cimzia σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας ή ευκαιριακής λοίμωξης ή με υποκείμενες καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να προδιαθέσουν τους ασθενείς σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της ταυτόχρονης χρήσης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα μπορεί να μην εκδηλώσουν τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της λοίμωξης, όπως είναι ο πυρετός, εξαιτίας της νόσου τους και των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων. Επομένως, ο έγκαιρος εντοπισμός οποιασδήποτε λοίμωξης, ιδιαίτερα των άτυπων κλινικών εκδηλώσεων σοβαρής λοίμωξης, είναι ύψιστης σημασίας για να ελαχιστοποιηθούν οι καθυστερήσεις στη διάγνωση και την έναρξη θεραπείας.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν Cimzia, έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας και της φυματίωσης (συμπεριλαμβανομένης της κεγχροειδούς, της γενικευμένης και της εξοπνευμονικής νόσου) και άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων (π.χ. ιστοπλάσμωση, λοίμωξη από *nocardia*, λοίμωξη από *candida*). Ορισμένα από τα συμβάντα αυτά ήταν θανατηφόρα.

Φυματίωση

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Cimzia, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογηθούν για την ύπαρξη τόσο ενεργής όσο και ανενεργής (λανθάνουσας) φυματίωσης. Η αξιολόγηση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομερές ιατρικό ιστορικό του ασθενούς με ατομικό ιστορικό φυματίωσης ή πιθανή προηγούμενη έκθεση σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση και προηγούμενη ή/και υπάρχουσα θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Σε όλους τους ασθενείς πρέπει να διεξάγονται κατάλληλοι προκαταρκτικοί έλεγχοι, π.χ. δερματική δοκιμασία φυματίνης και ακτινογραφία θώρακος (μπορεί να υπάρχουν κατά τόπους συστάσεις). Συνιστάται η διεξαγωγή αυτών των εξετάσεων να καταγράφεται στην ειδική κάρτα υπενθύμισης του ασθενούς. Υπενθυμίζεται στους υπεύθυνους συνταγογράφησης ο κίνδυνος ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στη δερματική δοκιμασία φυματίνης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή νόσο ή σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Εάν διαγνωσθεί ενεργός φυματίωση πριν τη θεραπεία ή κατά τη διάρκειά της, δεν πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με Cimzia και πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.3).

Εάν υπάρχει υποψία ανενεργής (λανθάνουσας) φυματίωσης, ο ασθενής πρέπει να απευθύνεται σε ιατρό με ειδικευση στη θεραπεία της φυματίωσης. Σε οποιαδήποτε από τις παρακάτω περιπτώσεις, πρέπει να εξετασθεί προσεκτικά το ισοζύγιο ωφέλειας / κινδύνου της θεραπείας με Cimzia.

Εάν διαγνωσθεί λανθάνουσα φυματίωση, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη αντιφυματική θεραπεία, πριν την έναρξη της θεραπείας με το Cimzia και σύμφωνα με τις τοπικές συστάσεις.

Σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργής φυματίωσης, στους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί ο κατάλληλος κύκλος θεραπείας, και σε ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για φυματίωση, παρά το αρνητικό τεστ για λανθάνουσα φυματίωση, πρέπει επίσης να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης αντιφυματικής θεραπείας πριν την έναρξη της θεραπείας με Cimzia. Πριν την έναρξη θεραπείας με Cimzia, αν υπάρχει πιθανότητα για λανθάνουσα λοίμωξη φυματίωσης πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο διεξαγωγής βιολογικών ελέγχων αξιολόγησης της ύπαρξης φυματίωσης, ανεξάρτητα από προηγούμενο εμβολιασμό με BCG.

Παρά την προηγούμενη ή ταυτόχρονη προφυλακτική θεραπεία για τη φυματίωση, περιπτώσεις ενεργού φυματίωσης έχουν συμβεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF - ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Cimzia. Μερικοί ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί με επιτυχία σε θεραπεία για ενεργό φυματίωση έχουν επανεμφανίσει φυματίωση ενώ βρισκόταν σε θεραπεία με Cimzia.

Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι σε περίπτωση εμφάνισης ενδείξεων/συμπτωμάτων που υποδηλώνουν φυματίωση (δηλ. επίμονος βήχας, φυσική εξάντληση/απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός, νωθρότητα) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Cimzia πρέπει να ζητάνε τη συμβουλή ιατρού.

Επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας B (HBV)

Έχει εμφανισθεί επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν TNF-ανταγωνιστή συμπεριλαμβανομένης της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης, οι οποίοι είναι χρόνιοι φορείς αυτού του ιού (δηλ., αντιγόνο επιφανείας θετικό). Ορισμένα περιστατικά είχαν θανατηφόρα κατάληξη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για λοίμωξη με HBV πριν την έναρξη της θεραπείας με Cimzia. Στους ασθενείς που είναι θετικοί για λοίμωξη με HBV, συνιστάται να αναζητούν τη συμβουλή ενός γιατρού με ειδικευση στη θεραπεία της ηπατίτιδας B.

Οι φορείς του HBV που έχουν ανάγκη θεραπείας με Cimzia πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργής λοίμωξης με HBV καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τον τερματισμό της θεραπείας. Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα για τη θεραπεία των ασθενών που είναι φορείς του HBV με αντι-ική θεραπεία σε συνδυασμό με θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή για την πρόληψη επανενεργοποίησης του HBV. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν επανενεργοποίηση του HBV, το Cimzia θα πρέπει να διακόπτεται και να αρχίζει αποτελεσματική αντι-ική θεραπεία με κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Ο πιθανός ρόλος της θεραπείας με ανταγωνιστές του TNF στην ανάπτυξη κακοηθειών δεν είναι γνωστός. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση της θεραπείας με TNF-ανταγωνιστές σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή όταν εξετάζεται η συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσουν κακοήθεια.

Σύμφωνα με τα τωρινά δεδομένα, δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης λεμφωμάτων, λευχαιμίας ή άλλων κακοηθειών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ανταγωνιστή του TNF.

Σε κλινικές δοκιμές με το Cimzia και άλλους ανταγωνιστές του TNF, στους ασθενείς που έλαβαν ανταγωνιστές του TNF έχουν αναφερθεί περισσότερα περιστατικά λεμφώματος και άλλων κακοηθειών απ' ό,τι στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8). Στη μετεγκριτική περίοδο, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λευχαιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές του TNF. Υπάρχει αυξημένος υποκείμενος κίνδυνος λεμφώματος και λευχαιμίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα με μακροχρόνια, ιδιαίτερα ενεργή φλεγμονώδη νόσο, που επιπλέκει την εκτίμηση του κινδύνου.

Δεν έχουν διεξαχθεί δοκιμές, στις οποίες να περιλαμβάνονται ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή μελέτες όπου γίνεται συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν κακοήθεια, ενώ λαμβάνουν το Cimzia.

Καρκίνοι του δέρματος

Μελάνωμα και καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (Merkel cell carcinoma) έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές συμπεριλαμβανομένης της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται περιοδική εξέταση δέρματος, ιδιαίτερα για τους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του δέρματος

Παιδιατρική κακοήθεια

Στη μετεγκριτική περίοδο έχουν αναφερθεί κακοήθειες, κάποιες από τις οποίες θανατηφόρες, σε παιδιά, εφήβους και νέους ενήλικες (ηλικίας μέχρι 22 ετών) που έλαβαν ανταγωνιστές του TNF (έναρξη θεραπείας ≤ 18 ετών). Οι μισές κατά προσέγγιση περιπτώσεις ήταν λεμφώματα. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις αντιπροσωπεύουν μια πληθώρα διαφορετικών νεοπλασιών και συμπεριλαμβάνουν σπάνιες νεοπλασίες συνήθως συσχετιζόμενες με ανοσοκαταστολή. Ο κίνδυνος εμφάνισης κακοήθειας σε παιδιά και εφήβους που λαμβάνουν ανταγωνιστές του TNF δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατοσπληνικού T-cell λεμφώματος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές. Αυτός ο σπάνιος τύπος T-cell λεμφώματος έχει πολύ επιθετική πορεία και είναι συνήθως θανατηφόρος. Οι περισσότερες περιπτώσεις έχουν παρατηρηθεί σε έφηβους και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με νόσο Crohn ή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία με τα ανοσοκατασταλτικά αζαθειοπρίνη ή/και 6-μερκαπτοπουρίνη ταυτόχρονα με έναν TNF-ανταγωνιστή πριν ή κατά τη διάγνωση. Ο κίνδυνος εμφάνισης ηπατοσπληνικού T-cell λεμφώματος σε ασθενείς που λαμβάνουν Cimzia δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Σε διερευνητική κλινική δοκιμή, όπου αξιολογήθηκε η χρήση ενός άλλου ανταγωνιστή του TNF, του infliximab, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), στους ασθενείς που έλαβαν infliximab παρατηρήθηκαν περισσότερες κακοήθειες, κυρίως στους πνεύμονες ή την κεφαλή και τον τράχηλο, από ό,τι στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστορικό έντονου καπνίσματος. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιείται ένας ανταγωνιστής του TNF σε ασθενείς με ΧΑΠ, καθώς και σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας εξαιτίας του έντονου καπνίσματος.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Το Cimzia αντενδείκνυται σε μέτρια ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3). Σε μία κλινική δοκιμή με άλλον ανταγωνιστή του TNF, παρατηρήθηκε επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και αύξηση της θνησιμότητας εξαιτίας της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ελάμβαναν το Cimzia αναφέρθηκαν επίσης περιστατικά συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Το Cimzia πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίας NYHA I/II). Η θεραπεία με το Cimzia πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν νέα συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή επιδείνωσή τους.

Αιματολογικές αντιδράσεις

Αναφορές πανκυτταροπενίας, συμπεριλαμβανομένης της απλαστικής αναιμίας σημειώθηκαν σπάνια με τους ανταγωνιστές του TNF. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στο αιματολογικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένης της ιατρικά σημαντικής κυτταροπενίας (π.χ. λευκοπενία, πανκυτταροπενία, και θρομβοπενία) έχουν αναφερθεί με το Cimzia (βλ. παράγραφο 4.8). Σε όλους τους ασθενείς πρέπει να συσταθεί να επισκεφθούν αμέσως τον γιατρό εάν αναπτύξουν σημεία και συμπτώματα που αποτελούν ένδειξη αιματολογικών δυσκρασιών ή λοίμωξης (π.χ. επίμονος πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα) ενώ λαμβάνουν το Cimzia. Η διακοπή της θεραπείας με το Cimzia πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς με επιβεβαιωμένες σημαντικές αιματολογικές διαταραχές.

Νευρολογικά συμβλήματα

Η χρήση των ανταγωνιστών του TNF έχει συσχετιστεί με σπάνια περιστατικά νέας εκδήλωσης ή παρόξυνσης των κλινικών συμπτωμάτων ή/και ακτινογραφικών ενδείξεων απομυελινωτικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσες απομυελινωτικές διαταραχές ή με πρόσφατη εκδήλωση αυτών, οι ωφέλειες και οι κίνδυνοι της θεραπείας με ανταγωνιστές του TNF πρέπει να εξετασθούν προσεκτικά πριν την έναρξη της θεραπείας με Cimzia. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Cimzia έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά νευρολογικών διαταραχών, όπως σπασμοί, νευρίτιδα και περιφερική νευροπάθεια.

Υπερευαισθησία

Μετά τη χορήγηση του Cimzia, έχουν αναφερθεί σπάνια σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Κάποιες από τις αντιδράσεις αυτές εμφανίστηκαν μετά την πρώτη χορήγηση του Cimzia. Αν παρατηρηθούν σοβαρές αντιδράσεις, πρέπει να διακοπεί αμέσως η χορήγηση του Cimzia και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Cimzia σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας με έναν άλλο ανταγωνιστή του TNF. Σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται προσοχή.

Ευαισθησία στο λάτεξ

Το προστατευτικό της βελόνης εντός του αφαιρούμενου καλύμματος της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας του Cimzia περιέχει παράγωγο λάτεξ από φυσικό ελαστικό (βλ. παράγραφο 6.5). Η επαφή με φυσικό ελαστικό λάτεξ μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σε άτομα που είναι ευαίσθητα σε λάτεξ. Δεν έχει ανιχνευθεί αντιγονική πρωτεΐνη με λάτεξ μέχρι στιγμής στο αφαιρούμενο κάλυμμα της βελόνης της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας του Cimzia. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως ο δυνητικός κίνδυνος εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε άτομα με ευαισθησία στο λάτεξ.

Ανοσοκαταστολή

Δεδομένου ότι ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου (TNF) μεσολαβεί στη φλεγμονή και ρυθμίζει την κυτταρική ανοσοαπάντηση, υπάρχει η πιθανότητα οι ανταγωνιστές του TNF, συμπεριλαμβανομένου του Cimzia, να προκαλέσουν ανοσοκαταστολή, επηρεάζοντας την άμυνα του ξενιστή έναντι λοιμώξεων και κακοηθειών.

Αυτοανοσία

Η θεραπεία με το Cimzia μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό αντιτυρηνικών αντισωμάτων (ANA) και, όχι συχνά στην ανάπτυξη συνδρόμου προσομοιάζοντος με λύκο (βλ. παράγραφο 4.8). Η επίπτωση της μακροχρόνιας θεραπείας με Cimzia στην ανάπτυξη των αυτοάνοσων νοσημάτων δεν είναι γνωστή. Αν ένας ασθενής αναπτύξει συμπτώματα που αποτελούν ένδειξη συνδρόμου προσομοιάζοντος με λύκο μετά τη θεραπεία με Cimzia, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί. Η χορήγηση του Cimzia δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε πληθυσμό ασθενών με ερυθρεμάτωση λύκο (βλ. παράγραφο 4.8).

Εμβολιασμοί

Οι ασθενείς, που λαμβάνουν Cimzia είναι δυνατό να υποβληθούν σε εμβολιασμούς, αλλά όχι με ζώντες μικροοργανισμούς. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την απόκριση στους εμβολιασμούς με ζώντες μικροοργανισμούς ή σε δευτερογενή μετάδοση της λοίμωξης από εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς σε ασθενείς που λαμβάνουν Cimzia. Τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με το Cimzia.

Σε ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, εντοπίστηκε παρόμοια απόκριση αντισωμάτων, στους ασθενείς που έλαβαν Cimzia και σε εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο, όταν το πολυσακχαριδικό εμβόλιο έναντι πνευμονιόκοκκου και το εμβόλιο κατά του ιού της γρίπης χορηγήθηκαν ταυτόχρονα με Cimzia. Οι ασθενείς, που έλαβαν ταυτόχρονα Cimzia και μεθοτρεξάτη είχαν μικρότερη χυμική απόκριση σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο Cimzia. Η κλινική σημασία του ευρήματος αυτού δεν είναι γνωστή.

Συγχωρήγηση με άλλους βιολογικούς παράγοντες

Σε κλινικές δοκιμές με ταυτόχρονη χορήγηση anakinra (ενός ανταγωνιστή της ιντερλευκίνης-1) ή abatacept (ενός CD28 ρυθμιστή) και ενός άλλου ανταγωνιστή του TNF, του etanercept, παρατηρήθηκαν σοβαρές λοιμώξεις και ουδετεροπενία, χωρίς επιπλέον ωφέλεια, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με τον ανταγωνιστή του TNF. Λόγω της φύσης των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρούνται με τον συνδυασμό του ανταγωνιστή του TNF, etanercept και είτε το abatacept είτε το anakinra, παρόμοιες τοξικότητες μπορεί επίσης να προκύψουν με το συνδυασμό του anakinra ή του abatacept και άλλων TNF-ανταγωνιστών. Επομένως, η χρήση της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε συνδυασμό με το anakinra ή το abatacept δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Χειρουργείο

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια στις χειρουργικές επεμβάσεις ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Cimzia. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης, που είναι 14 ημέρες, πρέπει να ληφθεί υπόψη αν προγραμματίζεται να διεξαχθεί χειρουργική επέμβαση. Αν σε έναν ασθενή απαιτηθεί χειρουργική επέμβαση ενώ λαμβάνει θεραπεία με Cimzia, πρέπει να υπάρχει προσεκτική παρακολούθηση για εκδήλωση λοιμώξεων και να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα.

Προσδιορισμός χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Cimzia, έχει παρατηρηθεί στρέβλωση των αποτελεσμάτων ορισμένων προσδιορισμών πηκτικότητας. Το Cimzia μπορεί να προκαλέσει ψευδώς αυξημένα αποτελέσματα στον προσδιορισμό aPTT σε ασθενείς με διαταραχές πηκτικότητας. Η επίδραση αυτή έχει παρατηρηθεί στη δοκιμασία PTT-Lupus Anticoagulant (LA) και στην δοκιμασία Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT), δοκιμασίες Automate από την Diagnostica Stago, και HemosIL APTT-SP liquid και HemosIL δοκιμασίες λυοφιλοποιημένου πυριτίου της Instrumentation Laboratories. Ενδεχομένως να επηρεασθούν και τα αποτελέσματα άλλων προσδιορισμών aPTT. Δεν υπάρχει απόδειξη ότι η θεραπεία με το Cimzia έχει επίδραση στην πηκτικότητα *in vivo*. Αφού οι ασθενείς λάβουν Cimzia, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην ερμηνεία των μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων πηκτικότητας. Δεν έχει παρατηρηθεί μεταβολή των αποτελεσμάτων προσδιορισμών του χρόνου θρομβίνης (TT) και του χρόνου προθρομβίνης (PT).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκε φαινομενικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων στους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών, σε σύγκριση με τα νεαρότερης ηλικίας άτομα, αν και η εμπειρία είναι περιορισμένη. Απαιτείται προσοχή κατά την αντιμετώπιση ηλικιωμένων ασθενών και ιδιαίτερη προσοχή όσον αφορά την εκδήλωση λοιμώξεων.

4.5 Άλληλεπίδρασεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η συγχωρήγηση θεραπείας με μεθοτρεξάτη, κορτικοστεροειδή, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και αναλγητικά, δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

Ο συνδυασμός της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης με anakinra ή abatacept δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συγχωρήγηση του Cimzia με τη μεθοτρεξάτη δεν είχε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μεθοτρεξάτης. Σε σύγκριση μεταξύ μελετών, η φαρμακοκινητική της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης φάνηκε πως ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε στο παρελθόν σε υγιή άτομα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Η χρήση επαρκών αντισυλληπτικών μέτρων για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Για γυναίκες που προγραμματίζουν κύηση, θα πρέπει να αξιολογείται η κλινική ανάγκη για συνεχιζόμενη θεραπεία με Cimzia. Εάν ληφθεί η απόφαση να απομακρυνθεί το Cimzia από το σώμα πριν από τη σύλληψη, η αντισύλληψη θα πρέπει να συνεχιστεί για 5 μήνες μετά την τελευταία δόση του Cimzia (βλ. παράγραφο 5.2).

Κύηση

Δεδομένα στον άνθρωπο

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων (περισσότερες από 1500 κύσεις κατά τις οποίες υπήρξε έκθεση στο Cimzia κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου) από προοπτικά αναφερόμενες κύσεις με γνωστές εκβάσεις κύησης καταδεικνύουν την μη ύπαρξη συγγενών δυσπλασιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό. Η συνεχής συλλογή δεδομένων βρίσκεται σε εξέλιξη με την αναφορά περιστατικών φαρμακοεπαγρύπνησης και τη λειτουργία μητρώου κύσεων.

Σε ένα μητρώο κύσεων (μελέτη OTIS), το ποσοστό μειζόνων συγγενών διαμαρτιών στα ζώντα βρέφη ήταν 15/132 (11,4%) σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με Cimzia τουλάχιστον κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και 8/126 (6,3%) σε γυναίκες με τις ίδιες ενδείξεις νόσου, οι οποίες, όμως, δεν έλαβαν θεραπεία με Cimzia (σχετικός κίνδυνος 1,85, 95% CI 0,74 έως 4,60). Παρόμοια συσχέτιση παρατηρήθηκε όταν οι γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με Cimzia συγκρίθηκαν με γυναίκες χωρίς νόσο σύμφωνα με τις εγκεκριμένες ενδείξεις του Cimzia (ποσοστό 10/126 [7,9%] και σχετικός κίνδυνος 1,65, 95% CI 0,75 έως 3,64). Δεν προσδιορίστηκε κανένα μοτίβο μειζόνων ή ελασσόνων διαμαρτιών.

Δεν υπήρχαν διακριτές διαφορές μεταξύ της ομάδας που έλαβε θεραπεία με Cimzia και των δύο ομάδων σύγκρισης ως προς την αυτόματη αποβολή, τις σοβαρές ή ευκαιριακές λοιμώξεις, τη νοσηλεία και τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα εμβόλια στα παιδιά που παρακολούθηθηκαν έως την ηλικία των 5 ετών. Δεν αναφέρθηκαν θνησιγένειες ή διακοπή κύησης στο σκέλος του Cimzia, ενώ αναφέρθηκαν 2 θνησιγένειες και 3 διακοπές κύησης στο σκέλος της νόσου χωρίς έκθεση. Η ερμηνεία των δεδομένων ενδέχεται να επηρεάστηκε λόγω των μεθοδολογικών περιορισμών της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων του μικρού μεγέθους δείγματος και του μη τυχαιοποιημένου σχεδιασμού.

Σε μια κλινική μελέτη 21 γυναικών που λάμβαναν Cimzia κατά τη διάρκεια της κύησης, οι συγκεντρώσεις της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης στο πλάσμα ήταν εντός του εύρους των συγκεντρώσεων που παρατηρούνται σε ενήλικες ασθενείς που δεν είναι έγκυοι (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε μια κλινική μελέτη, 16 γυναίκες έλαβαν κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη (200 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 400 mg κάθε 4 εβδομάδες) κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι συγκεντρώσεις της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης στο πλάσμα που μετρήθηκαν σε 14 βρέφη κατά τη γέννηση ήταν κάτω του ορίου ποσοτικού προσδιορισμού (Below the Limit of Quantification, BLQ) σε 13 δείγματα. Στο ένα δείγμα ήταν 0,042 µg/ml με αναλογία βρέφους/μητέρας στο πλάσμα κατά τη γέννηση 0,09%. Την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8, οι συγκεντρώσεις σε όλα τα βρέφη ήταν BLQ. Η κλινική σημασία των χαμηλών επιπέδων της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης για τα βρέφη είναι άγνωστη. Συνιστάται η αναμονή για 5 μήνες κατ' ελάχιστο μετά την τελευταία χορήγηση του Cimzia στη μητέρα κατά την κύηση πριν από τον εμβολιασμό με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς (π.χ. εμβολιασμό με BCG), εκτός εάν το όφελος από τον εμβολιασμό σαφώς υπερτερεί του θεωρητικού κινδύνου από τον εμβολιασμό των βρεφών με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς.

Δεδομένα στα ζώα

Μελέτες σε ζώα με αντι-TNF-α τρωκτικού, δεν κατέδειξαν διαταραχή της γονιμότητας ή βλάβη στο έμβρυο. Εντούτοις, αυτά δεν είναι επαρκή όσον αφορά την τοξικότητα της αναπαραγωγικής ικανότητας στον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3). Όταν το Cimzia χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης, μπορεί να επηρεάσει τις φυσιολογικές ανοσοαπαντήσεις του νεογέννητου, λόγω της αναστολής του TNFα.

Μη κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η ποσότητα ενός ομόλογου Fab' κλάσματος της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης (περιοχή μη Fc) που μεταφέρεται διά μέσω του πλακούντα είναι μικρή ή αμελητέα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Cimzia θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν είναι κλινικά απαραίτητο. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Θηλασμός

Το Cimzia μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Σε μια κλινική μελέτη σε 17 θηλάζουσες γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με Cimzia, η ποσότητα της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης που μεταφέρθηκε από το πλάσμα στο μητρικό γάλα ήταν ελάχιστη. Το ποσοστό της δόσης του Cimzia που λαμβάνει η μητέρα και μεταφέρεται στο βρέφος σε μια τυπική περίοδο 24 ωρών εκτιμήθηκε από 0,04% έως 0,30%. Επιπλέον, επειδή η κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη είναι μια πρωτεΐνη που αποικοδομείται στον γαστρεντερικό σωλήνα μετά την από του στόματος χορήγηση, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα αναμένεται να είναι πολύ χαμηλή σε ένα βρέφος που θηλάζει.

Γονιμότητα

Έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στις μετρήσεις κινητικότητας του σπέρματος και τάση για μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων στα αρσενικά τρωκτικά χωρίς εμφανή επίπτωση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Σε κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της επίδρασης της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης στις παραμέτρους ποιότητας σπέρματος, 20 υγιείς άρρενες εθελοντές τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εφάπαξ μια υποδόρια δόση κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης 400 mg ή εικονικού φαρμάκου. Κατά τη διάρκεια των 14 εβδομάδων της παρακολούθησης, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της θεραπείας με την κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη στις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Cimzia μπορεί να επηρεάσει σε μικρό βαθμό την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μετά τη χορήγηση του Cimzia μπορεί να παρατηρηθεί ζάλη (συμπεριλαμβανομένου λιγγού, οπτικής διαταραχής και κόπωσης) (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Cimzia έχει μελετηθεί σε 4.049 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε ελεγχόμενες και ανοικτές δοκιμές διάρκειας μέχρι 92 μηνών.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι ασθενείς, που ελάμβαναν Cimzia εκτέθηκαν στο φάρμακο περίπου 4 φορές περισσότερο σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Η διαφορά αυτή στην έκθεση οφείλεται κυρίως στο ότι οι ασθενείς, που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο είναι πιθανότερο να αποσυρθούν πρόωρα. Επίσης, στις μελέτες RA-I και RA-II υπήρχε υποχρεωτική απόσυρση των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία την Εβδομάδα 16, και οι περισσότεροι από αυτούς ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Το ποσοστό των ασθενών, που διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων δοκιμών ήταν 4,4% για τους ασθενείς που ελάμβαναν Cimzia και 2,7% για τους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εμφανίσθηκαν συχνότερα ανήκαν στις εξής κατηγορίες συστήματος οργάνων: Λοιμώξεις και παρασιτώσεις, που αναφέρθηκαν στο 14,4% των ασθενών που έλαβαν Cimzia και στο 8,0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Γενικές διαταραχές και αντιδράσεις στα σημεία χορήγησης, που αναφέρθηκαν στο 8,8% των ασθενών που έλαβαν Cimzia και στο 7,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, και διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, που αναφέρθηκαν στο 7,0% των ασθενών που έλαβαν Cimzia και στο 2,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Το Cimzia μελετήθηκε αρχικά σε 325 ασθενείς με ενεργό αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (συμπεριλαμβανομένης αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα) για χρονικό διάστημα έως 4 έτη στην κλινική μελέτη AS001 που περιελάμβανε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο 24 εβδομάδων ακολουθούμενη από μια τυφλή ως προς την δόση περίοδο 24 εβδομάδων και μία ανοικτή περίοδο 156 εβδομάδων. Το Cimzia μελετήθηκε, στη συνέχεια, σε 317 ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για 52 εβδομάδες (AS0006). Το Cimzia μελετήθηκε, επίσης, σε ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα) σε μία κλινική μελέτη για έως και 96 εβδομάδες, η οποία περιελάμβανε ανοικτή περίοδο εισαγωγικής θεραπείας 48 εβδομάδων (N=736), ακολουθούμενη από ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση 48 εβδομάδων (N=313) για ασθενείς σε διατηρούμενη ύφεση (C-OPTIMISE). Το Cimzia μελετήθηκε επίσης σε μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης διάρκειας 96 εβδομάδων σε 89 ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα οι οποίοι είχαν ιστορικό τεκμηριωμένων εξάρσεων πρόσθιας ραγοειδίτιδας. Και στις 4 μελέτες συνολικά, το προφίλ ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφαλείας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, καθώς και με την προηγούμενη εμπειρία με το Cimzia.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Cimzia μελετήθηκε σε 409 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα για χρονικό διάστημα έως 4 έτη στην κλινική μελέτη PsA001 που περιελάμβανε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο 24 εβδομάδων ακολουθούμενη από μια τυφλή ως προς την δόση 24 εβδομάδων και μία ανοικτή περίοδο 168 εβδομάδων. Το προφίλ ασφάλειας του Cimzia στους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφαλείας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα καθώς και με την προηγούμενη εμπειρία με το Cimzia.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Το Cimzia μελετήθηκε σε 1112 ασθενείς με ψωρίαση σε ελεγχόμενες και ανοικτής επισήμανσης μελέτες για έως και 3 έτη. Στο πρόγραμμα της φάσης III, μετά την αρχική περίοδο και την περίοδο συντήρησης, ακολούθησε μία ανοικτή περίοδος 96 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 5.1). Τα προφίλ μακροπρόθεσμης ασφάλειας της δόσης Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες και της δόσης Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες ήταν γενικά παρόμοια και σε συμφωνία με την προηγούμενη εμπειρία με το Cimzia.

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών μέχρι την Εβδομάδα 16, το ποσοστό των ασθενών με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν 3,5% για το Cimzia και 3,7% για το εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ήταν 1,5% για ασθενείς που λάμβαναν Cimzia και 1,4% για ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν έως την Εβδομάδα 16 ανήκαν στις εξής κατηγορίες οργανικού συστήματος: Λοιμώξεις και παρασιτώσεις, με αναφορά στο 6,1% των ασθενών με Cimzia και στο 7% των ασθενών με εικονικό φάρμακο, Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης, με αναφορά στο 4,1% των ασθενών με Cimzia και στο 2,3% των ασθενών με εικονικό φάρμακο και Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, με αναφορά στο 3,5% των ασθενών με Cimzia και στο 2,8% των ασθενών με εικονικό φάρμακο.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις, βάσει κυρίως της εμπειρίας των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών και περιπτώσεων μετά την κυκλοφορία, τουλάχιστον όσον αφορά στο Cimzia, καταγράφονται στον Πίνακα 1 παρακάτω, σύμφωνα με τη συχνότητα και την κατηγορία οργανικού συστήματος. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές δοκιμές και μετεγκριτικά

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	βακτηριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένου αποστήματος), ιογενείς λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένου του έρπητα ζωστήρα, του ιού του θηλώματος και της γρίπης)
	Όχι συχνές	σηψαιμία (συμπεριλαμβανομένης της πολυοργανικής ανεπάρκειας, σηπτικής καταπληξίας), φυματίωση (συμπεριλαμβανομένης της κεχροειδούς, της διαδιδόμενης και της εξωπνευμονικής νόσου), μυκητιασικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνει ευκαιριακές)
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)	Όχι συχνές	κακοήθειες αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένων λεμφώματος και λευχαιμίας), συμπαγείς όγκοι, καρκίνοι του δέρματος εκτός μελανώματος, προκαρκινικές βλάβες (συμπεριλαμβανομένων της στοματικής λευκοπλακίας, του μελανοκυτταρικού σπίλου), καλοήθειες όγκοι και κύστες (συμπεριλαμβανομένου του θηλώματος του δέρματος).
	Σπάνιες	όγκοι του γαστρεντερικού συστήματος, μελάνωμα
	Μη γνωστή	Καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (Merkel cell carcinoma) *, σάρκωμα Kaposi
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	ηωσινοφιλικές διαταραχές, λευκοπενία (συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας, λεμφοπενίας)
	Όχι συχνές	αναιμία, λεμφαδενοπάθεια, θρομβοπενία, θρομβοκυττάρωση
	Σπάνιες	πανκυτταροπενία, σπληνομεγαλία, ερυθροκυττάρωση, μη φυσιολογική μορφολογία λευκών αιμοσφαιρίων
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	αγγειίτιδες, ερυθματώδης λύκος, υπερευαισθησία στα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας), αλλεργικές διαταραχές, θετικά αυτοαντισώματα
	Σπάνιες	αγγειονευρωτικό οίδημα, σαρκοείδωση, ορονοσία, υποδερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του οζώδους ερυθήματος), επιδείνωση συμπτωμάτων δερματομυοσίτιδας**
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Σπάνιες	διαταραχές του θυρεοειδούς
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Όχι συχνές	ηλεκτρολυτικές διαταραχές, δυσλιπιδαιμία, διαταραχές της όρεξης, αλλαγή του σωματικού βάρους

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
	Σπάνιες	αιμοσιδήρωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	άγχος και διαταραχές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένων των σχετιζόμενων συμπτωμάτων)
	Σπάνιες	απόπειρα αυτοκτονίας, παραλήρημα, επηρεασμένη διανοητική κατάσταση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	κεφαλαλγίες (συμπεριλαμβανομένης της ημικρανίας), διαταραχές αισθητικότητας
	Όχι συχνές	περιφερικές νευροπάθειες, ζάλη, τρόμος
	Σπάνιες	σπασμός, φλεγμονή κρανιακού νεύρου, μη φυσιολογικός συντονισμός ή ισορροπία
	Μη γνωστή	σκλήρυνση κατά πλάκας*, σύνδρομο Guillain-Barré*
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης όρασης) – φλεγμονή των οφθαλμών και των βλεφάρων, διαταραχή δακρύρροιας
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Εμβοές, ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	καρδιομυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας), ισχαιμικές διαταραχές των στεφανιαίων αρτηριών, αρρυθμίες (συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής), αίσθημα παλμών
	Σπάνιες	περικαρδίτιδα, κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	υπέρταση
	Όχι συχνές	αιμορραγία (σε οποιαδήποτε περιοχή), υπερπηκτικότητα (συμπεριλαμβανομένης της θρομβοφλεβίτιδας, πνευμονικής εμβολής), συγκοπή, οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού, του προσώπου), εκχυμώσεις (συμπεριλαμβάνονται αιμάτωμα, πετέχειες)
	Σπάνιες	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αρτηριοσκλήρυνση, φαινόμενο Raynaud, δικτυωτή πελλίωση, τελαγγειεκτασία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Όχι συχνές	άσθμα και σχετικά συμπτώματα, υπεζωκοτική συλλογή και συμπτώματα, συμφόρηση του αναπνευστικού και φλεγμονή, βήχας
	Σπάνιες	διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	ναυτία
	Όχι συχνές	ασκίτης, εξέλκωση του γαστρεντερικού και διάτρηση, φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα (σε οποιαδήποτε περιοχή), στοματίτιδα, δυσπεψία, διάταση της κοιλίας, ξηρότητα του στοματοφάρυγγα
	Σπάνιες	οδονοφαγία, υπερκινητικότητα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της αύξησης των ηπατικών ενζύμων)
	Όχι συχνές	ηπατοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της κίρρωσης), χολόσταση, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος
	Σπάνιες	χολολιθίαση

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	εξάνθημα
	Όχι συχνές	αλωπεκία, νεοεμφανιζόμενη ή επιδεινούμενη ψωρίαση (συμπεριλαμβανομένης ψωρίασης παλαμών και πελμάτων και φλυκταινώδους ψωρίασης) και σχετικές καταστάσεις, δερματίτιδα και έκζεμα, διαταραχή των ιδρωτοποιών αδένων, δερματικό έλκος, φωτοευαισθησία, ακμή, αποχρωματισμός δέρματος, ξηροδερμία, διαταραχές των ονύχων και της κοίτης του όνυχα
	Σπάνιες	αποφολίδωση και απολέπιση δέρματος, φολιδώδεις καταστάσεις, διαταραχή της υφής τριχώματος, σύνδρομο Stevens-Johnson**, πολύμορφο ερύθημα**, λειχηνοειδείς αντιδράσεις
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	μυϊκές διαταραχές, αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	νεφρική δυσλειτουργία, αίμα στα ούρα, συμπτώματα από την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα
	Σπάνιες	νεφροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της νεφρίτιδας)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	διαταραχές του καταμήνιου κύκλου και αιμορραγικές διαταραχές της μήτρας (συμπεριλαμβανομένης της αμηνόρροιας), διαταραχές του μαστού
	Σπάνιες	σεξουαλική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	πυρεξία, άλγος (κάθε περιοχή), εξασθένιση, κνησμός (κάθε περιοχή), αντιδράσεις της θέσης ένεσης
	Όχι συχνές	ρίγος, γριπώδης συνδρομή, αλλαγή της αντίληψης θερμοκρασίας, νυκτερινοί ιδρώτες, έξαψη
	Σπάνιες	συρίγγιο (οιασδήποτε θέσης)
Παρακλινικές εξετάσεις	Όχι συχνές	αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, παρατεταμένος χρόνος πήξης
	Σπάνιες	αύξηση ουρικού οξέος αίματος
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Όχι συχνές	δερματικές βλάβες, καθυστερημένη επούλωση

*Οι ενέργειες αυτές έχουν συσχετισθεί με την κατηγορία των ανταγωνιστών του TNF, αλλά η συχνότητα εμφάνισής τους με την κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη δεν είναι γνωστή.

** Αυτές οι ενέργειες έχουν συσχετισθεί με την κατηγορία των ανταγωνιστών του TNF.

Οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν όχι συχνά με το Cimzia σε άλλες ενδείξεις: στένωση και αποφράξεις του γαστρεντερικού σωλήνα, επιδείνωση της γενικής φυσικής κατάστασης, αυτόματη αποβολή και αζωοσπερμία.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Η συχνότητα των νέων λοιμώξεων σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν 1,03 ανά έτος έκθεσης ασθενών για όλους τους ασθενείς που έλαβαν Cimzia και 0,92 ανά έτος έκθεσης ασθενών για όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο. Οι λοιμώξεις ήταν κυρίως λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, λοιμώξεις του ουροποιητικού, και λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού και λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα. (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρατηρήθηκαν περισσότερα νέα περιστατικά σοβαρών λοιμώξεων στις ομάδες θεραπείας του Cimzia (0,07 ανά έτος έκθεσης ασθενών για όλες τις δόσεις), σε σύγκριση με τις ομάδες εικονικού φαρμάκου (0,02 ανά έτος έκθεσης ασθενούς). Οι συχνότερες σοβαρές λοιμώξεις περιελάμβαναν την πνευμονία, τη φυματίωση. Οι σοβαρές λοιμώξεις περιελάμβαναν επίσης και τις διηθητικές ευκαιριακές λοιμώξεις, (π.χ. πνευμονία από *pneumocystis*, μυκητιασική οισοφαγίτιδα, λοίμωξη από *nocardia* και επιδείνωση έρπητα ζωστήρα). Δεν υπάρχουν δεδομένα αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων κατά τη συνέχιση της έκθεσης με την πάροδο του χρόνου (βλ. παράγραφο 4.4).

Το ποσοστό επίπτωσης νέων περιπτώσεων σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές για την ψωρίαση ήταν 1,37 ανά έτος έκθεσης ασθενών για όλους τους ασθενείς που έλαβαν Cimzia και 1,59 ανά έτος έκθεσης ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι λοιμώξεις αποτελούνταν κυρίως από λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και λοιμώξεις από ιούς (συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων του έρπητα). Η επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,02 ανά έτος έκθεσης ασθενών για ασθενείς που έλαβαν Cimzia. Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Δεν υπάρχουν στοιχεία αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων με τη συνεχή έκθεση κατά την πάροδο του χρόνου.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Με την εξαίρεση των καρκίνων του δέρματος εκτός μελανώματος, στις κλινικές δοκιμές όπου το Cimzia χορηγήθηκε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, όπου υποβλήθηκαν συνολικά σε θεραπεία 4.049 ασθενείς, αριθμός που αντιστοιχεί σε 9.277 έτη έκθεσης ασθενών, παρατηρήθηκαν 121 κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένων 5 περιστατικών λεμφώματος. Περιστατικά λεμφώματος παρατηρήθηκαν σε συχνότητα 0,05 ανά 100 έτη έκθεσης ασθενών και μελάνωμα σε συχνότητα 0,08 ανά 100 έτη έκθεσης ασθενών με το Cimzia σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4). Ένα περιστατικό λεμφώματος παρατηρήθηκε επίσης στη Φάσης III κλινική δοκιμή σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα.

Εκτός του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος, παρατηρήθηκαν 11 κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένης 1 περίπτωσης λεμφώματος, στις κλινικές δοκιμές ψωρίασης του Cimzia, στις οποίες χορηγήθηκε θεραπεία σε 1112 ασθενείς, που αντιπροσώπευαν 2300 έτη έκθεσης ασθενών.

Αυτοανοσία

Στις πιλοτικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας, για τα άτομα τα οποία ανέπτυξαν αρνητικούς τίτλους ANA κατά την έναρξη, το 16,7% εκείνων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Cimzia, ανέπτυξαν θετικούς τίτλους ANA, σε σύγκριση με το 12,0% των ατόμων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε άτομα με αρνητικούς τίτλους anti-dsDNA αντισωμάτων κατά την έναρξη, το 2,2% των ασθενών που έλαβαν Cimzia ανέπτυξαν θετικούς τίτλους anti-dsDNA αντισωμάτων, σε σύγκριση με το 1,0% των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τόσο στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο όσο και στις ανοικτές κλινικές δοκιμές παρακολούθησης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα περιστατικά συνδρόμου προσομοιάζοντος με ερυθματώδη λύκο παρατηρήθηκαν όχι συχνά. Υπήρξαν σπάνιες αναφορές άλλων καταστάσεων, στις οποίες μεσολαβεί το ανοσοποιητικό. Η αιτιακή συσχέτιση με το Cimzia δεν είναι γνωστή. Η επίπτωση της μακροχρόνιας θεραπείας με Cimzia στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων δεν είναι γνωστή.

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, το 5,8% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Cimzia ανέπτυξαν αντιδράσεις στη θέση ένεσης όπως ερύθημα, κνησμό, αιμάτωμα, άλγος, οίδημα ή μώλωπα, σε σύγκριση με το 4,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Άλγος στη θέση ένεσης, παρατηρήθηκε στο 1,5% των ασθενών, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Cimzia, και κανένα περιστατικό δεν οδηγήθηκε σε απόσυρση του φαρμάκου.

Αυξήσεις επιπέδων κρεατινικής φωσφοκινάσης

Η συχνότητα των αυξήσεων των επιπέδων της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK) ήταν γενικά υψηλότερη σε ασθενείς με Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα σε σύγκριση με τον πληθυσμό με ΡΑ. Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα τόσο στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (2,8% έναντι 0,4% των πληθυσμών με Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα και ΡΑ, αντίστοιχα) όσο και στους ασθενείς που έλαβαν Cimzia (4,7% έναντι 0,8% των πληθυσμών με Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα και ΡΑ, αντίστοιχα). Οι αυξήσεις των επιπέδων της CPK στη μελέτη της Αξονικής Σπονδυλαρθρίτιδας ήταν ως επί το πλείστον ήπιες έως μέτριες, παροδικής φύσης και αγνώστου κλινικής σημασίας, ενώ κανένα περιστατικό δεν οδήγησε σε απόσυρση του φαρμάκου.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν παρατηρήθηκε περιοριστική της δόσης τοξικότητα κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών. Χορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις μέχρι 800 mg υποδορίως και 20 mg/kg ενδοφλεβίως. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε ανεπιθύμητη αντίδραση ή ενέργεια και να ξεκινήσει αμέσως η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (TNFα), κωδικός ATC: L04AB05.

Μηχανισμός δράσης

Το Cimzia έχει υψηλή συγγένεια για τον ανθρώπινο TNFα και συνδέεται με έναν συντελεστή αποσύνδεσης (KD) 90 pM. Ο TNFα είναι μία πολύ σημαντική προφλεγμονώδης κυτταροκίνη με κεντρικό ρόλο στις φλεγμονώδεις διεργασίες. Το Cimzia εξουδετερώνει επιλεκτικά τον TNFα (IC₉₀ 4 ng/ml για την αναστολή του ανθρώπινου TNFα σε *in vitro* ποσοτικό προσδιορισμό κυτταροτοξικότητας ινοσαρκώματος τρωκτικών L929), αλλά δεν εξουδετερώνει τη λεμφοτοξίνη α (TNFβ).

Το Cimzia έχει αποδειχθεί ότι εξουδετερώνει τον διαλυτό, συνδεόμενο με τη μεμβράνη, ανθρώπινο TNFα κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Η επώαση μονοκυττάρων με το Cimzia οδήγησε σε δόσοεξαρτώμενη αναστολή του επαγόμενου από το LPS TNFα και παραγωγή IL 1β σε ανθρώπινα μονοκύτταρα.

Το Cimzia δεν περιέχει κάποια περιοχή κλάσματος (Fc), η οποία μπορεί να κρυσταλλοποιηθεί και που συνήθως παρατηρείται στο πλήρες αντίσωμα και επομένως δεν ενεργοποιεί το συμπλήρωμα ή δεν προκαλεί εξαρτώμενη από τα αντισώματα μεσολαβούμενη από τα κύτταρα κυτταροτοξικότητα *in*

vitro. Δεν επάγει απόπτωση *in vitro* στα ανθρώπινα περιφερικά παραγόμενα από το αίμα μονοκύτταρα ή λεμφοκύτταρα ή αποκοκκίωση των ουδετεροφίλων.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Cimzia αξιολογήθηκαν σε 2 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλές, κλινικές δοκιμές σε ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA), στους οποίους έγινε διάγνωση, σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR), την RA-I (RAPID 1) και την RA-II (RAPID 2). Οι ασθενείς είχαν οίδημα και άλγος σε ≥ 9 αρθρώσεις ο καθένας και είχαν ενεργό PA επί τουλάχιστον 6 μήνες πριν την έναρξη. Το Cimzia χορηγήθηκε υποδόρια σε συνδυασμό με από του στόματος MTX για τουλάχιστον 6 μήνες με σταθερές δόσεις τουλάχιστον 10 mg την εβδομάδα επί 2 μήνες και στις δύο κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χορήγηση του Cimzia σε συνδυασμό με DMARD εκτός της MTX.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Cimzia αξιολογήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με ενεργό PA που δεν είχαν λάβει DMARD στο παρελθόν σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή κλινική μελέτη (C-EARLY). Στη μελέτη C-EARLY οι ασθενείς ήταν ηλικίας ≥ 18 ετών, είχαν οίδημα και άλγος σε ≥ 4 αρθρώσεις ο καθένας και έπρεπε να έχουν διάγνωση μέτριας έως σοβαρής ενεργού και προϊούσας PA εντός του τελευταίου 1 έτους (με βάση τα κριτήρια ταξινόμησης του ACR/της Ευρωπαϊκής Εταιρείας κατά του Ρευματισμού (EULAR) του 2010). Στην έναρξη της μελέτης οι ασθενείς είχαν μέσο χρονικό διάστημα από τη διάγνωση 2,9 μήνες και δεν είχαν λάβει προηγουμένως DMARD (συμπεριλαμβανομένης της MTX). Τόσο στο σκέλος του Cimzia όσο και στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, η χορήγηση της MTX ξεκίνησε την Εβδομάδα 0 (10 mg/εβδομάδα), τιτλοποιήθηκε έως τη μέγιστη ανεκτή δόση μέχρι την Εβδομάδα 8 (ελάχιστη επιτρεπόμενη δόση 15 mg/εβδομάδα, μέγιστη επιτρεπόμενη δόση 25 mg/εβδομάδα) και συνεχίστηκε σε ολόκληρη τη διάρκεια της μελέτης (η μέση δόση της MTX μετά την Εβδομάδα 8 για τα σκέλη του εικονικού φαρμάκου και του Cimzia ήταν 22,3 mg/εβδομάδα και 21,1 mg/εβδομάδα, αντίστοιχα).

Πίνακας 2. Περιγραφή της κλινικής δοκιμής

Αριθμός μελέτης	Αριθμός ασθενών	Δοσολογικό σχήμα δραστικών ουσιών	Στόχοι της μελέτης
RA-I (52 εβδομάδες)	982	400 mg (0, 2, 4 εβδομάδες) με MTX 200 mg ή 400 mg κάθε 2 εβδομάδες με MTX	Εκτίμηση για την αντιμετώπιση των σημείων και συμπτωμάτων και αναστολή της δομικής βλάβης. Συν-κύρια τελικά σημεία: ACR 20 την Εβδομάδα 24 και μεταβολή από την έναρξη στην mTSS την Εβδομάδα 52
RA-II (24 εβδομάδες)	619	400 mg (0, 2, 4 εβδομάδες) με MTX 200 mg ή 400 mg κάθε 2 εβδομάδες με MTX	Εκτίμηση για την αντιμετώπιση των σημείων και συμπτωμάτων και αναστολή της δομικής βλάβης. Κύριο τελικό σημείο: ACR 20 την Εβδομάδα 24.
C-EARLY (έως 52 εβδομάδες)	879	400 mg (0, 2, 4 εβδομάδες) με MTX 200 mg κάθε 2 εβδομάδες με MTX	Εκτίμηση για την αντιμετώπιση των σημείων και συμπτωμάτων και την αναστολή της δομικής βλάβης σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει DMARD στο παρελθόν. Κύριο καταληκτικό σημείο: αναλογία ασθενών με διατηρούμενη ύφεση* την Εβδομάδα 52.

mTSS: τροποποιημένη Ολική Βαθμολογία Sharp

* Η διατηρούμενη ύφεση την Εβδομάδα 52 ορίζεται ως DAS28[ESR] < 2,6 την Εβδομάδα 40 και την Εβδομάδα 52.

Σημεία και συμπτώματα

Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών RA-I και RA-II παρατίθενται στον Πίνακα 3. Στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη ανταπόκριση στην ACR 20 και στην ACR 50 επετεύχθη από την Εβδομάδα 1 και την Εβδομάδα 2, αντιστοίχως, και στις δύο κλινικές δοκιμές σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν μέχρι τις Εβδομάδες 52 (RA-I) και 24 (RA-II). Από τους 783 ασθενείς, που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά για να λάβουν δραστική θεραπεία στην RA-I, 508 ολοκλήρωσαν 52 εβδομάδες ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο θεραπείας και εισήχθησαν στην ανοικτή παράταση της μελέτης. Από αυτούς, 427 ολοκλήρωσαν 2 χρόνια ανοικτής παρακολούθησης και επομένως εκτέθηκαν συνολικά στο Cimzia επί 148 εβδομάδες συνολικά. Το παρατηρούμενο επίπεδο ανταπόκρισης ACR 20 στο συγκεκριμένο χρονικό σημείο ήταν 91%. Η μείωση (RA-I) από την Έναρξη στην DAS28 (ESR) επίσης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη ($p<0,001$) την Εβδομάδα 52 (RA-I) και την Εβδομάδα 24 (RA-II), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και διατηρήθηκε έως 2 έτη στην ανοικτή παράταση της κλινικής δοκιμής RA-I.

Πίνακας 3 Ανταπόκριση ACR στις κλινικές δοκιμές RA-I και RA-II

	Μελέτη RA-I Συνδυασμός με μεθοτρεξάτη (24 και 52 εβδομάδες)		Μελέτη RA-II Συνδυασμός με μεθοτρεξάτη (24 εβδομάδες)	
Ανταπόκριση	Εικονικό Φάρμακο + MTX N=199	Cimzia ^a 200 mg + MTX κάθε 2 εβδομάδες N=393	Εικονικό Φάρμακο + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX κάθε 2 εβδομάδες N=246
ACR 20				
Εβδομάδα 24	14%	59%**	9%	57%**
Εβδομάδα 52	13%	53%**	Δ/Ε	Δ/Ε
ACR 50				
Εβδομάδα 24	8%	37%**	3%	33%**
Εβδομάδα 52	8%	38%**	Δ/Ε	Δ/Ε
ACR 70				
Εβδομάδα 24	3%	21%**	1%	16%*
Εβδομάδα 52	4%	21%**	Δ/Ε	Δ/Ε
Μείζων Κλινική Ανταπόκριση ^a	1%	13%**		

Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου: * $p\leq 0,01$, ** $p<0,001$

^a. Μείζων κλινική ανταπόκριση ορίζεται ως επίτευξη ανταπόκρισης στην ACR 70 σε κάθε αξιολόγηση σε συνεχόμενο χρονικό διάστημα 6 μηνών

Οι τιμές Wald p αναφέρονται για τη σύγκριση μεταξύ των θεραπειών με χρήση της λογιστικής απόκλισης με τους παράγοντες για την θεραπεία και την περιοχή.

Η ποσοστιαία ανταπόκριση στηρίζεται στον αριθμό των ασθενών για τους οποίους υπάρχουν δεδομένα (n) στο συγκεκριμένο τελικό και χρονικό σημείο, που μπορεί να διαφέρουν από το N

Η μελέτη C-EARLY πέτυχε το πρωτεύον και τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της. Τα κυριότερα αποτελέσματα από τη μελέτη παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4: Μελέτη C-EARLY: ποσοστό ασθενών με διατηρούμενη ύφεση και διατηρούμενη χαμηλή ενεργότητα νόσου την Εβδομάδα 52

Ανταπόκριση	Εικονικό φάρμακο+MTX N = 213	Cimzia 200 mg + MTX N = 655
Διατηρούμενη ύφεση* (DAS28(ESR) <2,6 την Εβδομάδα 40 και την Εβδομάδα 52)	15,0 %	28,9%**
Διατηρούμενη χαμηλή ενεργότητα νόσου (DAS28(ESR) ≤3,2 την Εβδομάδα 40 και την Εβδομάδα 52)	28,6 %	43,8%**

*Κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης C-EARLY (έως την Εβδομάδα 52)

Ομάδα πλήρους ανάλυσης, καταλογισμός ασθενούς ως μη ανταποκρινόμενου σε περίπτωση ελλειπουσών τιμών.

**Cimzia+MTX έναντι εικονικού φαρμάκου+MTX: $p < 0,001$

Η τιμή p υπολογίστηκε μέσω ενός μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης με παράγοντες τη θεραπεία, τη γεωγραφική περιοχή και τον χρόνο από τη διάγνωση της ΡΑ στην έναρξη της μελέτης (≤4 μήνες έναντι >4 μήνες)

Οι ασθενείς της ομάδας που έλαβε Cimzia+MTX είχαν μεγαλύτερη μείωση, από την έναρξη της μελέτης, της DAS 28 (ESR) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο+MTX, η οποία παρατηρήθηκε ήδη από την Εβδομάδα 2 και συνεχίστηκε έως την Εβδομάδα 52 ($p < 0,001$ σε κάθε επίσκεψη). Οι αξιολογήσεις της ύφεσης (DAS28(ESR) <2,6), της κατάστασης ως προς τη Χαμηλή Ενεργότητα της Νόσου (DAS28(ESR) ≤3,2), της ACR50 και της ACR70 ανά επίσκεψη έδειξαν ότι η θεραπεία με Cimzia+MTX οδήγησε σε ταχύτερες και μεγαλύτερες ανταποκρίσεις από ό,τι η θεραπεία με εικονικό φάρμακο+MTX. Αυτά τα αποτελέσματα διατηρήθηκαν κατά τις 52 εβδομάδες της θεραπείας σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει DMARD στο παρελθόν.

Ανταπόκριση με βάση τα ακτινολογικά δεδομένα

Στην RA-I, η δομική αρθρική βλάβη αξιολογήθηκε ακτινολογικά και εκφράστηκε ως μεταβολή στο mTSS και τα συστατικά του, τη βαθμολογία διάβρωσης και στένωσης του μεσάρθριου χώρου (joint space narrowing, JSN) την Εβδομάδα 52, σε σύγκριση με την έναρξη. Οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia παρουσίασαν σημαντικά μειωμένη εξέλιξη στον ακτινολογικό έλεγχο, σε σύγκριση με τους ασθενείς, που έλαβαν εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24 και την Εβδομάδα 52 (βλ. Πίνακα 5). Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, το 52% των ασθενών δεν παρουσίασαν εξέλιξη στον ακτινολογικό έλεγχο (mTSS ≤0,0) την Εβδομάδα 52 σε σύγκριση με 69% στην ομάδα θεραπείας Cimzia 200 mg.

Πίνακας 5 Μεταβολές στους 12 μήνες στη Μελέτη RA-I

	Εικονικό Φάρμακο + MTX N=199 Μέση Τιμή (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N=393 Μέση Τιμή (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Εικονικό Φάρμακο + MTX Μέση Διαφορά
mTSS			
Εβδομάδα 52	2.8 (7.8)	0.4 (5.7)	-2.4
Βαθμολογία Διάβρωσης			
Εβδομάδα 52	1.5 (4.3)	0.1 (2.5)	-1.4
JSN			
Εβδομάδα 52	1.4 (5.0)	0.4 (4.2)	-1.0

Οι τιμές p ήταν < 0,001 τόσο για τη βαθμολογία mTSS και τη βαθμολογία διάβρωσης και ≤0,01 για τη βαθμολογία JSN. Η ANCOVA αντιστοιχίστηκε με τη βαθμολογημένη μεταβολή από την έναρξη για κάθε παράμετρο με την περιοχή και τη θεραπεία ως παράγοντες και την βαθμολογία έναρξης ως συμμεταβλητή.

Από τους 783 ασθενείς, που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά για να λάβουν δραστική θεραπεία στην RA-I, 508 ολοκλήρωσαν 52 εβδομάδες ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο θεραπείας και εισήχθησαν στην

ανοικτή μελέτη επέκτασης. Η διατηρούμενη αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης αποδείχθηκε σε υποσύνολο 449 από τους ασθενείς αυτούς, οι οποίοι ολοκλήρωσαν τουλάχιστον 2 χρόνια θεραπείας με το Cimzia (RA-I και ανοικτή επέκταση της μελέτης), και υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα στο χρονικό σημείο των 2 ετών

Στη μελέτη C-EARLY, ο συνδυασμός Cimzia+MTX ανέστειλε την εξέλιξη με βάση τα ακτινολογικά δεδομένα σε σύγκριση με το συνδυασμό εικονικού φαρμάκου+MTX την Εβδομάδα 52 (βλ. Πίνακα 6). Στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο+MTX, το 49,7% των ασθενών δεν εμφάνισαν εξέλιξη με βάση τα ακτινολογικά δεδομένα (μεταβολή mTSS $\leq 0,5$) την Εβδομάδα 52 σε σύγκριση με το 70,3% στην ομάδα που έλαβε Cimzia+MTX ($p < 0,001$).

Πίνακας 6 Μεταβολή με βάση τα ακτινολογικά δεδομένα την Εβδομάδα 52 στη μελέτη C-EARLY

	Εικονικό φάρμακο + MTX N = 163 Μέση τιμή (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Μέση τιμή (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Εικονικό φάρμακο + MTX Διαφορά*
mTSS Εβδομάδα 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Βαθμολογία διάβρωσης Εβδομάδα 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
Βαθμολογία JSN Εβδομάδα 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Σύνολο ακτινολογικών δεδομένων με γραμμική παρέκταση.

* Σημειακή εκτίμηση της μεταβολής κατά Hodges-Lehmann και 95% ασυμπτωτικό (Moses) διάστημα εμπιστοσύνης.

**Cimzia+MTX έναντι εικονικού φαρμάκου+MTX $p < 0,001$. Η τιμή p υπολογίστηκε μέσω ενός μοντέλου ANCOVA στις διατάξεις (ranks) με παράγοντες τη θεραπεία, τη γεωγραφική περιοχή και τον χρόνο από τη διάγνωση της ΡΑ στην έναρξη της μελέτης (≤ 4 μήνες έναντι > 4 μήνες) και συμμεταβλητή τη διάταξη στην έναρξη της μελέτης.

Ανταπόκριση όσον αφορά τη Φυσική Λειτουργία και τα σχετικά με την υγεία αποτελέσματα

Στις Μελέτες RA-I και RA-II, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Cimzia ανέφεραν σημαντικές βελτιώσεις στη φυσική λειτουργία με βάση την αξιολόγηση του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης Υγείας – Δείκτης Αναπηρίας (Health Assessment Questionnaire – Disability Index, HAQ-DI) και στην κόπωση (κούραση) όπως αναφέρεται με βάση την Κλίμακα Αξιολόγησης της Κοπώσεως (Fatigue Assessment Scale, FAS) από την Εβδομάδα 1 μέχρι το τέλος των μελετών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Και στις δύο κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Cimzia ανέφεραν σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις στις Περιλήψεις των Συστατικών Φυσικής και Ψυχικής Λειτουργικότητας της SF-36 και σε όλες τις βαθμολογίες τομέων. Οι βελτιώσεις στη φυσική λειτουργία και την HRQoL διατηρήθηκαν μέχρι 2 χρόνια στην ανοικτή μελέτη παράτασης της RA-I. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Cimzia ανέφεραν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην Έρευνα Παραγωγικότητας στην Εργασία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Στη μελέτη C-EARLY, οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia+MTX ανέφεραν σημαντικές βελτιώσεις στο άλγος την Εβδομάδα 52 σε σχέση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου+MTX σύμφωνα με την κλίμακα Αξιολόγησης του Άλγους στην Αρθρίτιδα από τον Ασθενή (PAAP) – 48,5 έναντι – 44,0 (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων) ($p < 0,05$).

Κλινική δοκιμή DoseFlex:

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια 2 δοσολογικών σχημάτων (200 mg κάθε 2 εβδομάδες και 400 mg κάθε 4 εβδομάδες) του Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου αξιολογήθηκαν σε μία κλινική δοκιμή που περιελάμβανε μία διάρκεια 18 εβδομάδων προκαταρκτική περίοδο ανοικτής χορήγησης, και μία διάρκειας 16 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο

περίοδο σε ενήλικες ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα που διαγνώστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του ACR, οι οποίοι παρουσίαζαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη.

Οι ασθενείς έλαβαν δόσεις φόρτισης Cimzia 400 mg τις εβδομάδες 0, 2, και 4, ακολουθούμενες από Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου ανοικτής χορήγησης. Οι ασθενείς που παρουσίασαν ανταπόκριση (επίτευξη ACR 20) την εβδομάδα 16 τυχαιοποιήθηκαν την εβδομάδα 18 σε λήψη Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, Cimzia 400 mg κάθε 4 εβδομάδες, ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη για 16 επιπλέον εβδομάδες (συνολική διάρκεια δοκιμής: 34 εβδομάδες). Οι 3 αυτές ομάδες ήταν καλά ισορροπημένες όσον αφορά την κλινική ανταπόκριση μετά από την ενεργή προκαταρκτική περίοδο (ACR 20: 83-84% την εβδομάδα 18).

Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση ACR 20 την εβδομάδα 34. Τα αποτελέσματα της εβδομάδας 34 παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Και τα δύο δοσολογικά σχήματα του Cimzia επέδειξαν παρατεταμένη κλινική ανταπόκριση και ήταν στατιστικά σημαντικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 34. Το τελικό σημείο της ACR 20 επετεύχθη τόσο για το σχήμα του Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, όσο και για το σχήμα των 400 mg κάθε 4 εβδομάδες.

Πίνακας 7 Ανταπόκριση κατά ACR στην κλινική δοκιμή DoseFlex την εβδομάδα 34

Θεραπευτικό σχήμα, εβδομάδες 0 έως 16	Cimzia 400 mg + MTX τις εβδομάδες 0, 2 και 4, ακολουθούμενο από Cimzia 200 mg + MTX κάθε 2 εβδομάδες		
Τυχαιοποιημένο, διπλά τυφλό θεραπευτικό σχήμα, εβδομάδες 18 έως 34	Εικονικό φάρμακο + MTX N=69	Cimzia 200 mg + MTX κάθε 2 εβδομάδες N=70	Cimzia 400 mg + MTX κάθε 4 εβδομάδες N=69
ACR 20 Τιμή p*	45% N/A	67% 0,009	65% 0,017
ACR 50 Τιμή p*	30% N/A	50% 0,020	52% 0,010
ACR 70 Τιμή p*	16% N/A	30% 0,052	38% 0,005

N/A: Δεν εφαρμόζεται

*Οι τιμές p κατά Wald για τις συγκρίσεις του Cimzia 200 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου και του Cimzia 400 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου υπολογίστηκαν με τη βοήθεια ενός μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης με παράγοντες για τη θεραπεία.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (υποπληθυσμοί με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα)

AS001

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Cimzia αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (AS001) σε 325 ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών με ενεργό αξονική σπονδυλαρθρίτιδα στην ενήλικη ζωή για τουλάχιστον 3 μήνες όπως ορίζεται με βάση τα Κριτήρια Ταξινόμησης της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας της Διεθνούς Εταιρείας Αξιολόγησης της Σπονδυλαρθρίτιδας (ASAS). Στον συνολικό πληθυσμό με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα περιλαμβάνονταν υποπληθυσμοί με και χωρίς (αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα [nr-axSpA]) ακτινογραφικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (ΑΣ) (γνωστής επίσης ως αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας με ακτινογραφικά ευρήματα). Οι ασθενείς είχαν ενεργό νόσο όπως ορίζεται από Δείκτη Δραστηριότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας Bath (BASDAI) ≥ 4 , ραχιαίο άλγος ≥ 4 σε μία Αριθμητική Κλίμακα Αξιολόγησης (NRS) από 0 έως 10 μονάδες και αυξημένα επίπεδα CRP ή τρέχοντα ευρήματα ιερολαγονίτιδας στη Μαγνητική Τομογραφία (MRI). Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν παρουσιάσει δυσανεξία ή ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον ένα ΜΣΑΦ. Συνολικά, το 16% των ασθενών είχαν εκτεθεί παλαιότερα σε ανταγωνιστές του TNF. Οι ασθενείς έλαβαν αρχικά δόση φόρτισης, Cimzia 400 mg τις Εβδομάδες 0, 2 και 4 (και

στα δύο σκέλη της θεραπείας) ή εικονικό φάρμακο ακολουθούμενη από είτε 200 mg Cimzia κάθε 2 εβδομάδες, είτε 400 mg Cimzia κάθε 4 εβδομάδες, ή εικονικό φάρμακο. Το 87,7% των ασθενών λάμβαναν ταυτόχρονα ΜΣΑΦ. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό ανταπόκρισης ASAS20 κατά την Εβδομάδα 12. Την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο διπλά-τυφλή περίοδο 24 εβδομάδων της μελέτης ακολούθησε μια τυφλή ως προς την δόση περίοδος 24 εβδομάδων και μία ανοικτή περίοδος 156 εβδομάδων. Η μέγιστη διάρκεια της μελέτης ήταν 204 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν Cimzia τόσο κατά την τυφλή ως προς την δόση περίοδο όσο και κατά την ανοικτή περίοδο παρακολούθησης. Συνολικά 199 ασθενείς (61,2% των τυχαιοποιημένων ασθενών) ολοκλήρωσαν την μελέτη έως την εβδομάδα 204.

Κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας

Στην κλινική μελέτη AS001, ανταποκρίσεις ASAS20 την Εβδομάδα 12 επιτεύχθηκαν από το 58% των ασθενών που έλαβαν Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες και από το 64% των ασθενών που έλαβαν Cimzia 400 mg κάθε 4 εβδομάδες σε σύγκριση με το 38% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,01$). Στον συνολικό πληθυσμό, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν ανταπόκριση ASAS20 ήταν κλινικά σημαντικό και σημαντικά υψηλότερο για τις ομάδες θεραπείας που έλαβαν Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες και Cimzia 400 mg κάθε 4 εβδομάδες σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε κάθε επίσκεψη από την Εβδομάδα 1 έως την Εβδομάδα 24 ($p \leq 0,001$ σε κάθε επίσκεψη). Τις Εβδομάδες 12 και 24, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν ανταπόκριση ASAS40 ήταν μεγαλύτερο στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με Cimzia έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Παρόμοια αποτελέσματα επιτεύχθηκαν και στους υποπληθυσμούς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα. Στις γυναίκες οι διαφορές στις ανταποκρίσεις ASAS20 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο δεν ήταν στατιστικά σημαντικές μετά το χρονικό σημείο των 12 εβδομάδων.

Οι βελτιώσεις στην ASAS 5/6, στη Μερική ύφεση και στο BASDAI-50 ήταν στατιστικά σημαντικές την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 24 και διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 48 στον συνολικό πληθυσμό καθώς και στους υποπληθυσμούς. Οι κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας από την κλινική μελέτη AS001 παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

Για τους ασθενείς που παρέμειναν στην μελέτη οι βελτιώσεις σε όλες τις κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας που προαναφέρθηκαν διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 204 τόσο για τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης αλλά και για τους υποπληθυσμούς.

Πίνακας 8 **Κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας στην κλινική μελέτη AS001 (ποσοστό ασθενών)**

Παράμετροι	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα		Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα		Συνολικός πληθυσμός αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας	
	Εικονικό φάρμακο N=57	Cimzia όλα τα δοσολογικά σχήματα ^(α) N=121	Εικονικό φάρμακο N=50	Cimzia όλα τα δοσολογικά σχήματα ^(α) N=97	Εικονικό φάρμακο N=107	Cimzia όλα τα δοσολογικά σχήματα ^(α) N=218
ASAS20^(β,γ)						
Εβδομάδα 12	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
Εβδομάδα 24	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40^(γ,δ)						
Εβδομάδα 12	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
Εβδομάδα 24	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(γ,δ)						
Εβδομάδα 12	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
Εβδομάδα 24	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Μερική ύφεση^(γ,δ)						
Εβδομάδα 12	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
Εβδομάδα 24	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI 50^(γ,δ)						
Εβδομάδα 12	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
Εβδομάδα 24	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

^(α) Όλο το δοσολογικό σχήμα του Cimzia = δεδομένα από το Cimzia 200 mg χορηγούμενο κάθε 2 εβδομάδες μετά από δόση εφόδου 400 mg τις Εβδομάδες 0, 2 και 4 συν Cimzia 400 mg χορηγούμενο κάθε 4 εβδομάδες μετά από δόση εφόδου 400 mg τις Εβδομάδες 0, 2 και 4

^(β) Τα αποτελέσματα προέρχονται από την τυχαιοποιημένη ομάδα

^(γ) Οι τιμές p κατά Wald αναφέρονται για τη σύγκριση των θεραπειών με χρήση λογιστικής παλινδρόμησης με παράγοντες για τη θεραπεία και την περιοχή.

^(δ) Ομάδα Πλήρους Ανάλυσης

NA = Μη διαθέσιμο

*p≤0,05, Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου

**p<0,001, Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου

Κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης

Η κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης αξιολογήθηκε κατά την διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο της μελέτης σύμφωνα με τον δείκτη BASMI σε αρκετά χρονικά σημεία που συμπεριλαμβάνουν την έναρξη της μελέτης, την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 24. Κλινικά σημαντικές και στατιστικά σημαντικές διαφορές στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Cimzia σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο καταδείχτηκαν σε κάθε επίσκεψη μετά την έναρξη της μελέτης. Η διαφορά από το εικονικό φάρμακο έτεινε να είναι μεγαλύτερη στον υποπληθυσμό με nr-axSpA σε σχέση με τον υποπληθυσμό με ΑΣ, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στη μικρότερης χρονικής διάρκειας δομική βλάβη στους ασθενείς με nr-axSpA. Η βελτίωση στο δείκτη BASMI (γραμμική κλίμακα) που επιτεύχθηκε την Εβδομάδα 24 διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 204 για τους ασθενείς που παρέμειναν στη μελέτη.

Ανταπόκριση σωματικής λειτουργικότητας και εκβάσεις που σχετίζονται με την υγεία

Στην κλινική μελέτη AS001, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Cimzia ανέφεραν σημαντική βελτίωση στη σωματική λειτουργικότητα όπως αξιολογήθηκε μέσω του δείκτη BASFI και στο άλγος όπως αξιολογήθηκε μέσω των κλιμάκων Συνολικής και Νυχτερινής Οσφυαλγίας NRS σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Cimzia ανέφεραν σημαντική βελτίωση στην κούραση (κόπωση) όπως αξιολογήθηκε μέσω της βαθμολογίας στο BASDAI-στοιχείο κόπωσης, καθώς και στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία όπως μετρήθηκε μέσω της βαθμολογίας

στο ερωτηματολόγιο QoL για την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ASQoL) και της βαθμολογίας στη Σύνοψη της Σωματικής και Ψυχικής συνιστώσας, αλλά και σε όλα τα πεδία του SF-36 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Cimzia ανέφεραν σημαντική βελτίωση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στη σχετιζόμενη με την αξονική σπονδυλαρθρίτιδα παραγωγικότητα στην εργασία και στο σπίτι, όπως αναφέρθηκε από την Έρευνα της Παραγωγικότητας στην Εργασία. Οι βελτιώσεις που προαναφέρθηκαν διατηρήθηκαν σε μεγάλο βαθμό έως την Εβδομάδα 204 για τους ασθενείς που παρέμειναν στην μελέτη.

Αναστολή της φλεγμονής στη Μαγνητική Τομογραφία (MRI)

Σε μία υπομελέτη απεικόνισης στην οποία συμπεριλήφθηκαν 153 ασθενείς, τα σημεία της φλεγμονής αξιολογήθηκαν με MRI την εβδομάδα 12 και εκφράστηκαν ως μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στη βαθμολογία SPARCC (Καναδική Ερευνητική Κοινοπραξία για τη Σπονδυλαρθρίτιδα) για τις ιερολαγόνιες αρθρώσεις και στην τροποποιημένη κατά Berlin βαθμολογία ASSpiMRI-a για τη σπονδυλική στήλη. Την Εβδομάδα 12, σημαντική αναστολή των σημείων της φλεγμονής και στις δύο ιερολαγόνιες αρθρώσεις και στη σπονδυλική στήλη παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν Cimzia (όλες οι δοσολογικές ομάδες), στον συνολικό πληθυσμό με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα καθώς επίσης και στους υποπληθυσμούς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα. Για τους ασθενείς που παρέμειναν στην μελέτη και είχαν μετρήσεις κατά την έναρξη της μελέτης και την Εβδομάδα 204, η αναστολή των σημείων της φλεγμονής στην ιερολαγόνιο άρθρωση (n=72) και στην σπονδυλική στήλη (n=82) διατηρήθηκε σε μεγάλο βαθμό έως την εβδομάδα 204 στο συνολικό πληθυσμό με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα καθώς επίσης και στους υποπληθυσμούς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα.

C-OPTIMISE

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μείωσης της δόσης και της απόσυρσης της θεραπείας σε ασθενείς με διατηρούμενη ύφεση αξιολογήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18-45 ετών) με πρώιμη ενεργό axSpA (διάρκεια συμπτωμάτων μικρότερη των 5 ετών), βαθμολογία ASDAS $\geq 2,1$ (και παρόμοια κριτήρια ένταξης της νόσου με τη μελέτη AS001), και οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον 2 ΜΣΑΦ ή δυσανεξία σε ή αντένδειξη για ΜΣΑΦ. Οι ασθενείς περιελάμβαναν τους υποπληθυσμούς AS και nr-axSpA της axSpA, και εγγράφηκαν σε μία ανοιχτή περίοδο εισαγωγικής θεραπείας 48 εβδομάδων (Μέρος Α), κατά τη διάρκεια της οποίας έλαβαν όλοι 3 δόσεις εφόδου Cimzia 400 mg στις Εβδομάδες 0, 2 και 4, ακολουθούμενες από Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες από την Εβδομάδα 6 έως την Εβδομάδα 46.

Οι ασθενείς που πέτυχαν διατηρούμενη ύφεση (η οποία ορίζεται ως ανενεργή νόσος [ASDAS $<1,3$] σε περίοδο τουλάχιστον 12 εβδομάδων) και παρέμειναν σε ύφεση την εβδομάδα 48, τυχαιοποιήθηκαν στο Μέρος Β και έλαβαν είτε Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες (N=104), Cimzia 200 mg κάθε 4 εβδομάδες (μείωση της δόσης, N=105), είτε εικονικό φάρμακο (απόσυρση της θεραπείας, N=104) για 48 εβδομάδες.

Η κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών που δεν εμφάνισε έξαρση κατά τη διάρκεια του Μέρους Β.

Οι ασθενείς που εμφάνισαν έξαρση στο Μέρος Β, δηλ. είχαν ASDAS $\geq 2,1$ σε 2 διαδοχικές επισκέψεις ή ASDAS $>3,5$ σε οποιαδήποτε επίσκεψη κατά τη διάρκεια του Μέρους Β, έλαβαν θεραπεία διάσωσης Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες για τουλάχιστον 12 εβδομάδες (με δόση εφόδου Cimzia 400 mg την Εβδομάδα 0, 2 και 4 στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο).

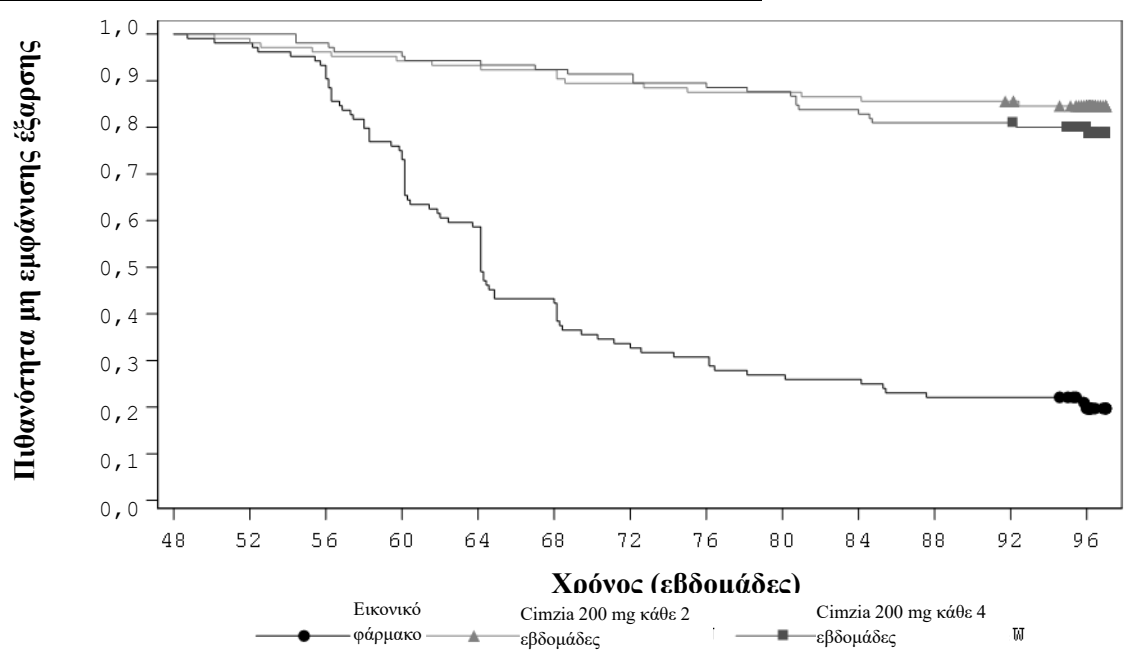
Κλινική ανταπόκριση

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε διατηρούμενη ύφεση στην Εβδομάδα 48 στο Μέρος Α ήταν 43,9% για το συνολικό πληθυσμό axSpA, και ήταν παρόμοιο στους υποπληθυσμούς nr-axSpA (45,3%) και AS (42,8%).

Μεταξύ των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στο Μέρος Β (N=313), ένα στατιστικά σημαντικό ($p < 0,001$, NRI) μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών δεν εμφάνισε έξαρση κατά τη συνέχιση της θεραπείας με Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες (83,7%) ή Cimzia 200 mg κάθε 4 εβδομάδες (79,0%) συγκριτικά με την απόσυρση της θεραπείας (20,2%).

Η διαφορά στον χρόνο έως την έξαρση ανάμεσα στην ομάδα απόσυρσης της θεραπείας και οποιαδήποτε από τις ομάδες θεραπείας με Cimzia, ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$ για κάθε σύγκριση) και κλινικά ουσιαστική. Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, οι εξάρσεις άρχισαν περίπου 8 εβδομάδες μετά από την απόσυρση του Cimzia, με την πλειονοψία των εξάρσεων να παρατηρούνται σε διάστημα 24 εβδομάδων από την απόσυρση της θεραπείας (Εικόνα 1).

Εικόνα 1 Καμπύλη Kaplan-Meier του χρόνου έως την έξαρση



Χρησιμοποιήθηκε καταλογισμός τιμών μη ανταποκρινόντων ασθενών (NRI). Τα αποτελέσματα αφορούν το τυχαιοποιημένο σύνολο. Σημείωση: Ο χρόνος έως την έξαρση ορίστηκε ως ο χρόνος από την ημερομηνία της τυχαιοποίησης έως την ημερομηνία της έξαρσης. Για τους συμμετέχοντες της μελέτης που δεν εμφάνισαν έξαρση, ο χρόνος έως την έξαρση περικόπηκε στην ημερομηνία της Επίσκεψης την Εβδομάδα 96.

Το διάγραμμα Kaplan-Meier συντμήθηκε στις 97 εβδομάδες όταν το <5% των συμμετεχόντων εξακολουθούσε να συμμετέχει στη μελέτη.

Τα αποτελέσματα για το Μέρος Β παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9 Διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης στο Μέρος Β στην Εβδομάδα 96

Τελικά σημεία	Εικονικό φάρμακο (απόσυρση θεραπείας) N=104	CIMZIA 200 mg κάθε 2 εβδομάδες N=104	CIMZIA 200 mg κάθε 4 εβδομάδες N=105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Έναρξη Μέρους Β (Εβδομάδα 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
Εβδομάδα 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Έναρξη Μέρους Β (Εβδομάδα 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
Εβδομάδα 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
Μεταβολή BASDAI από την έναρξη του Μέρους Β (Εβδομάδα 48), μέσος όρος LS (SE)²			
Εβδομάδα 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
Μεταβολή ASDAS από την έναρξη του Μέρους Β (Εβδομάδα 48), μέσος όρος LS (SE)²			
Εβδομάδα 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Χρησιμοποιήθηκε καταλογισμός τιμών μη ανταποκριθέντων ασθενών(NRI). Τα αποτελέσματα αφορούν το τυχαιοποιημένο σύνολο

² Χρησιμοποιήθηκε μικτό μοντέλο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (MMRM). Τα αποτελέσματα αφορούν το τυχαιοποιημένο σύνολο ASDAS-MI = Βαθμολογία Δραστηριότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας-Μείζων Βελτίωση, ASAS: Αξιολόγηση της Διεθνούς Εταιρείας Σπονδυλαρθρίτιδας, ASAS40= κριτήρια ανταπόκρισης ASAS40%, SE = τυπικό σφάλμα

Σημείωση: Η μείζων βαθμολογία ASDAS ορίζεται ως μείωση από την Έναρξη $\geq 2,0$.

Σημείωση: Η Έναρξη του Μέρους Α χρησιμοποιήθηκε ως σημείο αναφοράς για τον ορισμό των μεταβλητών της κλινικής βελτίωσης ASDAS και των μεταβλητών ASAS

* Ονομαστικό $p < 0,001$, CIMZIA έναντι εικονικού φαρμάκου

Αναστολή της φλεγμονής στη Μαγνητική Τομογραφία (MRI)

Στο Μέρος Β, τα σημεία της φλεγμονής αξιολογήθηκαν με MRI στην Εβδομάδα 48 και στην Εβδομάδα 96 και εκφράστηκαν ως μεταβολή από την έναρξη στη βαθμολογία SIJ SPARCC και ASSpiMRI-a στις τροποποιήσεις Berlin. Οι ασθενείς που βρίσκονταν σε διατηρούμενη ύφεση την Εβδομάδα 48 δεν είχαν καθόλου ή είχαν πολύ χαμηλή βαθμολογία φλεγμονής, και δεν παρατηρήθηκε καμία ουσιαστική αύξηση στη φλεγμονή την Εβδομάδα 96 ανεξάρτητα από την ομάδα θεραπείας τους.

Επανάθεραπεία σε ασθενείς που εμφανίζουν έξαρση

Στο Μέρος Β, το 70% (73/104) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, το 14% (15/105) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Cimzia 200 mg κάθε 4 εβδομάδες και το 6,7% (7/104) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες εμφάνισε έξαρση και στη συνέχεια έλαβε θεραπεία με Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες.

Από τους 15 ασθενείς που εμφάνισαν έξαρση στην ομάδα που ανατέθηκε σε Cimzia 200 mg κάθε 4 εβδομάδες, όλοι οι ασθενείς συμπλήρωσαν 12 εβδομάδες θεραπείας διάσωσης με Cimzia και είχαν διαθέσιμα δεδομένα ASDAS, εκ των οποίων οι 12 (80%) είχαν χαμηλή βαθμολογία ASDAS ή ανενεργό νόσο (δηλ. όλοι είχαν βαθμολογία ASDAS $< 2,1$) μετά από 12 εβδομάδες από την επανέναρξη της ανοιχτής θεραπείας.

Από τους 73 ασθενείς που εμφάνισαν έξαρση στην ομάδα που ανατέθηκε στην απόσυρση της θεραπείας, οι 71 ασθενείς συμπλήρωσαν 12 εβδομάδες θεραπείας διάσωσης με Cimzia και είχαν διαθέσιμα δεδομένα ASDAS, εκ των οποίων οι 64 (90%) είχαν χαμηλή βαθμολογία ASDAS ή ανενεργό νόσο (δηλ. όλοι είχαν βαθμολογία ASDAS $< 2,1$) μετά από 12 εβδομάδες από την επανέναρξη της ανοιχτής θεραπείας.

Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης C-OPTIMISE, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης σε ασθενείς με διατηρούμενη ύφεση μετά από ένα έτος θεραπείας με Cimzia (βλ. παράγραφο 4.2). Η απόσυρση της θεραπείας με Cimzia σχετίστηκε με υψηλό κίνδυνο έξαρσης.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα (nr-axSpA)

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Cimzia αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων (AS0006), σε 317 ασθενείς ≥ 18 ετών που έπασχαν από αξονική σπονδυλαρθρίτιδα που εμφανίστηκε στην ενήλικη ζωή και οσφυαλγία για τουλάχιστον 12 μήνες. Οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν τα κριτήρια ASAS για nr- axSpA (μη συμπεριλαμβανομένου του οικογενειακού ιστορικού και της καλής ανταπόκρισης σε ΜΣΑΦ), και είχαν αντικειμενικά σημεία φλεγμονής όπως διαπιστώνεται μέσω των επιπέδων C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) άνω του ανώτατου φυσιολογικού ορίου ή/και ιερολαγονίτιδας στη μαγνητική τομογραφία (MRI), ενδεικτική φλεγμονώδους νόσου [θετική CRP ($> \text{ULN}$) ή/και θετική MRI], αλλά χωρίς σαφή ακτινογραφικά ευρήματα δομικής βλάβης των ιερολαγονίων αρθρώσεων. Οι ασθενείς είχαν ενεργό νόσο, όπως ορίζεται από Δείκτη Δραστηριότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας Bath (BASDAI) ≥ 4 και ραχιαίο άλγος ≥ 4 σε μία Αριθμητική Κλίμακα Αξιολόγησης (NRS) από 0 έως 10 μονάδες. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν παρουσιάσει δυσανεξία ή ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον δύο ΜΣΑΦ. Οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή δόση εφόδου Cimzia 400 mg τις εβδομάδες 0, 2 και 4, ακολουθούμενη από 200 mg Cimzia κάθε 2 εβδομάδες. Η χρήση και η προσαρμογή δόσης φαρμακευτικής αγωγής βάσει προτύπου περίθαλψης (SC) (π.χ. ΜΣΑΦ, DMARD, κορτικοστεροειδή, αναλγητικά) επιτρέπονταν οποιαδήποτε στιγμή. Η κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν η ανταπόκριση ως προς τον δείκτη ASDAS-MI (Μείζων Βελτίωση της Βαθμολογίας Δραστηριότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας) την Εβδομάδα 52. Η ανταπόκριση ως προς τον δείκτη ASDAS-MI ορίστηκε ως μείωση του δείκτη ASDAS (βελτίωση) $\geq 2,0$ αναφορικά με την έναρξη ή ως επίτευξη της χαμηλότερης δυνατής βαθμολογίας. Το Κριτήριο Ταξινόμησης ASAS 40 ήταν δευτερεύον τελικό σημείο.

Κατά την αρχική αξιολόγηση, το 37% και 41% των ασθενών είχαν υψηλή δραστηριότητα νόσου (ASDAS $\geq 2,1$, $\leq 3,5$) και το 62% και 58% των ασθενών είχαν πολύ υψηλή δραστηριότητα νόσου (ASDAS $> 3,5$) στις ομάδες CIMZIA και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Κλινική ανταπόκριση

Η μελέτη AS0006, που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς χωρίς ακτινολογικά σημεία φλεγμονής στις ιερολαγονίες αρθρώσεις, επιβεβαίωσε την επίδραση που είχε προηγούμενα αποδειχθεί σε αυτήν την υπο-ομάδα της μελέτης AS001.

Την Εβδομάδα 52, ένα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν Cimzia πέτυχε ανταπόκριση ως προς τον δείκτη ASDAS-MI, συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia είχαν, επίσης, βελτίωση, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, σε πολλαπλά συστατικά της δραστηριότητας της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της CRP. Τόσο την Εβδομάδα 12 όσο και την Εβδομάδα 52, οι ανταποκρίσεις ως προς το Κριτήριο Ταξινόμησης ASAS 40 ήταν σημαντικά μεγαλύτερες απ' ό,τι με εικονικό φάρμακο. Τα κύρια αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10 Ανταποκρίσεις ως προς ASDAS-MI και ASAS 40 στη μελέτη AS0006 (ποσοστό ασθενών)

Παράμετροι	Εικονικό φάρμακο N= 158	Cimzia ^a 200 mg κάθε 2 εβδομάδες N= 159
ASDAS-MI Εβδομάδα 52	7%	47%*
ASAS 40 Εβδομάδα 12	11%	48%*
Εβδομάδα 52	16%	57%*

^aΤο Cimzia χορηγούνταν κάθε 2 εβδομάδες, αφού προηγήθηκε δόση εφόδου 400 mg τις Εβδομάδες 0, 2 και 4

* $p < 0,001$

Όλα τα ποσοστά αντιστοιχούν στην αναλογία ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην ομάδα πλήρους ανάλυσης.

Την Εβδομάδα 52, το ποσοστό ασθενών που πέτυχαν ανενεργή νόσο κατά ASDAS (ASDAS < 1,3) ήταν 36,4% στην ομάδα Cimzia συγκριτικά με 11,8% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Την Εβδομάδα 52, οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia έδειξαν κλινικά σημαντική βελτίωση του δείκτη MASES συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (μέση μεταβολή LS από την έναρξη -2,4, -0,2 αντίστοιχα).

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Cimzia αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή (PsA001) σε 409 ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών, οι οποίοι έπασχαν από ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα, που εμφανίστηκε στην ενήλικη ζωή, για τουλάχιστον 6 μήνες σύμφωνα με τα Κριτήρια Ταξινόμησης της Ψωριασικής Αρθρίτιδας (CASPAR). Οι ασθενείς είχαν οίδημα και άλγος σε ≥ 3 αρθρώσεις και αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνών οξείας φάσης. Επίσης, οι ασθενείς είχαν ενεργές ψωριασικές βλάβες στο δέρμα ή τεκμηριωμένο ιστορικό ψωρίασης και αποτυχία στη θεραπεία με 1 ή περισσότερα DMARD.

Επιτρεπόταν η προηγούμενη θεραπεία με έναν αναστολέα του TNF και το 20% των ασθενών είχαν εκτεθεί σε αναστολείς του TNF στο παρελθόν. Οι ασθενείς έλαβαν δόση φόρτισης Cimzia 400 mg τις Εβδομάδες 0, 2 και 4 (και στις δύο ομάδες θεραπείας) ή εικονικό φάρμακο ακολουθούμενο από Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, ή 400 mg κάθε 4 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο κάθε 2 εβδομάδες. Τα ποσοστά των ασθενών που ελάμβαναν παράλληλα ΜΣΑΦ και συμβατικά DMARD ήταν 72,6% και 70,2% αντίστοιχα. Τα δύο κύρια τελικά σημεία ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR20 την Εβδομάδα 12 και η μεταβολή της τροποποιημένης Συνολικής Βαθμολογίας Sharp (mTSS) από την έναρξη έως την Εβδομάδα 24. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Cimzia σε ασθενείς με PsA, των οποίων τα προεξάρχοντα συμπτώματα ήταν ιερολαγονίτιδα ή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, δεν αναλύθηκαν ξεχωριστά.

Την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο διπλά-τυφλή περίοδο 24 εβδομάδων της μελέτης ακολούθησε μια τυφλή ως προς την δόση περίοδος 24 εβδομάδων και μία ανοικτή περίοδος 168 εβδομάδων. Η μέγιστη διάρκεια της μελέτης ήταν 216 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν Cimzia τόσο κατά την τυφλή ως προς την δόση περίοδο όσο και κατά την ανοικτή περίοδο παρακολούθησης. Συνολικά 264 ασθενείς (64,5%) ολοκλήρωσαν την μελέτη έως την εβδομάδα 216

Ανταπόκριση ACR

Οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης ACR 20 την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$). Το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση ACR 20 ήταν κλινικά σημαντικό για τις ομάδες θεραπείας με Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες και Cimzia 400 mg κάθε 4 εβδομάδες σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε κάθε επίσκεψη μετά την έναρξη έως την Εβδομάδα 24 (ονομαστική τιμή $p \leq 0,001$ σε κάθε επίσκεψη). Οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia παρουσίασαν σημαντικές βελτιώσεις στα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 50 και 70. Τις εβδομάδες 12 και 24 παρατηρήθηκαν βελτιώσεις σε παραμέτρους της περιφερικής δραστηριότητας

που είναι χαρακτηριστικές της ψωριασικής αρθρίτιδας (π.χ. αριθμός οίδηματωδών αρθρώσεων, αριθμός επώδυνων/ευαίσθητων αρθρώσεων, δακτυλίτιδα και ενθεσίτιδα) στους ασθενείς που έλαβαν Cimzia (ονομαστική τιμή $p<0,01$).

Οι κύριες εκβάσεις ως προς την αποτελεσματικότητα από την κλινική δοκιμή PsA001 παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11 Κύριες εκβάσεις ως προς την αποτελεσματικότητα από την κλινική δοκιμή PsA001 (ποσοστά ασθενών)

Ανταπόκριση	Εικονικό Φάρμακο N=136	Cimzia ^(a) 200 mg Q2W N=138	Cimzia ^(b) 400 mg Q4W N=135
ACR20			
Εβδομάδα 12	24%	58%**	52%**
Εβδομάδα 24	24%	64%**	56%**
ACR50			
Εβδομάδα 12	11%	36%**	33%**
Εβδομάδα 24	13%	44%**	40%**
ACR70			
Εβδομάδα 12	3%	25%**	13%*
Εβδομάδα 24	4%	28%**	24%**
Ανταπόκριση	Εικονικό Φάρμακο N=86	Cimzia ^(a) 200 mg Q2W N=90	Cimzia ^(b) 400 mg Q4W N=76
PASI 75^(γ)			
Εβδομάδα 12	14%	47%***	47%***
Εβδομάδα 24	15%	62%***	61%***
Εβδομάδα 48	N/A	67%	62%

(a) Cimzia χορηγούμενο κάθε 2 εβδομάδες έπειτα από δόση φόρτισης 400 mg τις Εβδομάδες 0, 2 και 4

(b) Cimzia χορηγούμενο κάθε 4 εβδομάδες έπειτα από δόση φόρτισης 400 mg τις Εβδομάδες 0, 2 και 4

(γ) Σε ασθενείς με ποσοστό BSA με ψωριασικές βλάβες τουλάχιστον 3% στην Έναρξη

* $p<0,01$, Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου

** $p<0,001$, Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου

*** $p<0,001$ (ονομαστική τιμή), Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου

Τα αποτελέσματα προέρχονται από την τυχαιοποιημένη ομάδα. Διαφορά Θεραπείας: οι διαφορές Cimzia 200 mg-εικονικό φάρμακο και Cimzia 400 mg-εικονικό φάρμακο (με τα αντίστοιχα 95% CI και τις τιμές p) υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας έναν τυπικό αμφίπλευρο έλεγχο Wald με ασυμπτωτικό τυπικό σφάλμα δοκιμασίας. Για ασθενείς οι οποίοι διέφυγαν της θεραπείας ή είχαν ελλείποντα δεδομένα χρησιμοποιείται καταλογισμός τιμών μη ανταποκριθέντων ασθενών (Non-responder Imputation, NRI).

Από τους 273 ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες και Cimzia 400 mg κάθε 4 εβδομάδες, οι 237 (86,8%) εξακολουθούσαν να λαμβάνουν αυτή τη θεραπεία την Εβδομάδα 48. Από τους 138 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, 92, 68 και 48 ασθενείς παρουσίασαν ανταπόκριση ACR 20/50/70, την εβδομάδα 48, αντίστοιχα. Από τους 135 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη Cimzia 400 mg κάθε 4 εβδομάδες, 89, 62 και 41 παρουσίασαν ανταπόκριση ACR 20/50/70, αντίστοιχα.

. Για τους ασθενείς που παρέμειναν στην μελέτη, τα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20/50/70 διατηρήθηκαν έως και την εβδομάδα 216. Αυτό ίσχυε και για τις άλλες παραμέτρους περιφερικής ενεργότητας (π.χ. αριθμός οίδηματωδών και επώδυνων / ευαίσθητων αρθρώσεων, δακτυλίτιδας και ενθεσίτιδας).

Ανταπόκριση με βάση τα ακτινολογικά δεδομένα

Στην κλινική δοκιμή PsA001, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης αξιολογήθηκε ακτινολογικά και εκφράστηκε ως μεταβολή της τροποποιημένης συνολικής βαθμολογίας Sharp (mTSS) και των επιμέρους στοιχείων της, της Βαθμολογίας Διάβρωσης (Erosion Score, ES) και της

βαθμολογίας στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος (Joint Space Narrowing, JSN) την Εβδομάδα 24, σε σύγκριση με την έναρξη. Η Βαθμολογία mTSS τροποποιήθηκε για την ψωριασική αρθρίτιδα με την προσθήκη των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων της άκρας χειρός. Η θεραπεία με το Cimzia ανέστειλε την ακτινολογική εξέλιξη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24 με βάση τη μεταβολή στη συνολική Βαθμολογία mTSS από την έναρξη (ο μέσος LS $[\pm SE]$ της βαθμολογίας ήταν 0,28 $[\pm 0,07]$ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με 0,06 $[\pm 0,06]$ στην ομάδα όλων των δόσεων του Cimzia, $p=0,007$). Η αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης διατηρήθηκε με τη θεραπεία με Cimzia έως την Εβδομάδα 48 στην υποομάδα των ασθενών που διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης με βάση τα ακτινολογικά δεδομένα (ασθενείς με Βαθμολογία mTSS > 6 στην έναρξη). Η αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης διατηρήθηκε περαιτέρω με τη θεραπεία με Cimzia έως την Εβδομάδα 216 για τους ασθενείς που παρέμειναν στην μελέτη.

Ανταπόκριση όσον αφορά τη σωματική λειτουργικότητα και αποτελέσματα που σχετίζονται με την υγεία
Στην κλινική δοκιμή PsA001, οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia ανέφεραν σημαντικές βελτιώσεις στη σωματική λειτουργικότητα με βάση το Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Υγείας – Δείκτης Αναπηρίας (Health Assessment Questionnaire – Disability Index, HAQ-DI), στο άλγος με βάση την PAIN, καθώς και στην κόπωση με βάση την Κλίμακα Αξιολόγησης της Κόπωσης (Fatigue Assessment Scale, FAS) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia ανέφεραν σημαντικές βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής με βάση το ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα (PsAQoL) και τα Συστατικά Σωματικής και Ψυχικής Λειτουργικότητας του SF-36, καθώς και στη σχετιζόμενη με την ψωριασική αρθρίτιδα παραγωγικότητα στην εργασία και στο σπίτι, με βάση την Έρευνα Παραγωγικότητας στην Εργασία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι βελτιώσεις που προαναφέρθηκαν διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 216.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Cimzia αξιολογήθηκαν από δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (CIMPASI-1 και CIMPASI-2) και μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και με ενεργό φάρμακο μελέτη (CIMPACT) σε ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών με μέτρια έως βαριά χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας για τουλάχιστον 6 μήνες. Οι ασθενείς είχαν βαθμολογία δείκτη Περιοχής και Βαρύτητας Ψωρίασης (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 12 , προσβεβλημένη επιφάνεια σώματος (body surface area, BSA) $\geq 10\%$, βαθμολογία Συνολικής Εκτίμησης Ιατρού (Physician Global Assessment, PGA) ≥ 3 και ήταν υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία ή/και φωτοθεραπεία ή/και χημειοφωτοθεραπεία. Οι ασθενείς που αρχικά δεν έδειξαν ανταπόκριση σε προηγούμενη βιολογική θεραπεία (που καθορίζεται ως μη απόκριση εντός των πρώτων 12 εβδομάδων θεραπείας) εξαιρέθηκαν από τις μελέτες φάσης III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 και CIMPACT). Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Cimzia αξιολογήθηκαν έναντι αυτών της ετανερσέπτης στη μελέτη CIMPACT.

Στις μελέτες CIMPASI-1 και CIMPASI-2 τα συμπρωτεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό ασθενών που επιτύγχαναν PASI 75 και PGA καθαρή ή σχεδόν καθαρή (με μείωση τουλάχιστον 2 βαθμών από την έναρξη) στην Εβδομάδα 16. Στη μελέτη CIMPACT, το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία ασθενών που επιτύγχαναν PASI 75 στην Εβδομάδα 12. Οι PASI 75 και PGA της Εβδομάδας 16 ήταν δευτερεύοντα τελικά σημεία. Η PASI 90 στην Εβδομάδα 16 ήταν δευτερεύον τελικό σημείο σε όλες τις 3 μελέτες.

Οι μελέτες CIMPASI-1 και CIMPASI-2 αξιολόγησαν 234 ασθενείς και 227 ασθενείς αντίστοιχα. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο είτε Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες (έπειτα από δόση φόρτισης Cimzia 400 mg στις Εβδομάδες 0, 2 και 4) ή Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες. Την Εβδομάδα 16, οι ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί στο Cimzia και πέτυχαν ανταπόκριση PASI 50 συνέχισαν στη λήψη Cimzia έως την Εβδομάδα 48 στην ίδια τυχαιοποιημένη δόση. Οι ασθενείς που αρχικά είχαν τυχαιοποιηθεί στο εικονικό φάρμακο και πέτυχαν ανταπόκριση PASI 50 αλλά όχι ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 16, έλαβαν Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες (με δόση φόρτισης Cimzia 400 mg στις Εβδομάδες 16, 18 και 20). Οι ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση την Εβδομάδα 16 (άτομα χωρίς ανταπόκριση PASI 50) κρίθηκαν κατάλληλοι για τη λήψη Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες με ανοικτή επισήμανση για μέγιστο χρονικό διάστημα 128 εβδομάδων.

Στη μελέτη CIMPACT αξιολογήθηκαν 559 ασθενείς. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο είτε Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες (έπειτα από δόση φόρτισης Cimzia 400 mg στις Εβδομάδες 0, 2 και 4) ή Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες έως και την Εβδομάδα 16, είτε ετανερσέπτη 50 mg δύο φορές την εβδομάδα, έως την Εβδομάδα 12. Οι ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί αρχικά στο Cimzia και πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 16, τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου βάσει του αρχικού τους δοσολογικού τους προγράμματος. Οι ασθενείς που λάμβαναν Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες τυχαιοποιήθηκαν στο Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που λάμβαναν Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες τυχαιοποιήθηκαν στο Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες, Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μέθοδο μέχρι την Εβδομάδα 48. Όλοι οι ασθενείς που δεν πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 16 εισήλθαν σε σκέλος αποτυφλοποίησης και έλαβαν Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες με ανοικτή επισήμανση, για μέγιστο χρονικό διάστημα 128 εβδομάδων.

Και στις τρεις μελέτες, η τυφλοποιημένη περίοδος συντήρησης 48 εβδομάδων, ακολουθήθηκε από μία ανοιχτή περίοδο 96 εβδομάδων, για τους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση PASI 50 την Εβδομάδα 48. Όλοι αυτοί οι ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που ελάμβαναν Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες, ξεκίνησαν την ανοιχτή περίοδο με Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες.

Οι ασθενείς ήταν κυρίως άνδρες (64%) και Καυκάσιοι (94%), με μέση ηλικία 45,7 ετών (18 έως 80 ετών). Από αυτούς, ποσοστό 7,2% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Από τους 850 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου ή Cimzia σε αυτές τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, το 29% των ασθενών δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για την αντιμετώπιση της ψωρίασης. Το 47% είχαν υποβληθεί σε φωτοθεραπεία ή σε χημειοφωτοθεραπεία και το 30% είχαν λάβει προηγούμενη βιολογική θεραπεία για τη θεραπεία της ψωρίασης. Από τους 850 ασθενείς, το 14% είχαν λάβει τουλάχιστον έναν ανταγωνιστή του TNF, το 13% είχαν λάβει anti-IL-17 και 5% είχαν λάβει έναν anti-IL 12/23. Το δεκαοχτώ τοις εκατό των ασθενών ανέφεραν ιστορικό ψωριασικής αρθρίτιδας στην έναρξη. Η μέση βαθμολογία PASI στην έναρξη ήταν 20 και εκτεινόταν από 12 έως 69. Η βαθμολογία PGA στην έναρξη εκτεινόταν από μέτρια (70%) έως βαριά (30%). Η μέση βαθμολογία BSA στην έναρξη ήταν 25% και εκτεινόταν από 10% έως 96%.

Κλινική ανταπόκριση στην Εβδομάδα 16 και 48

Τα σημαντικότερα αποτελέσματα των μελετών CIMPASI-1 και CIMPASI-2 παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12 Κλινική ανταπόκριση στις μελέτες CIMPASI-1 και CIMPASI-2 στην Εβδομάδα 16 και την Εβδομάδα 48

	Εβδομάδα 16			Εβδομάδα 48	
CIMPASI-1					
	Εικονικό φάρμακο N=51	Cimzia 200 mg ανά 2 εβδομάδες ^{a)} N=95	Cimzia 400 mg ανά 2 εβδομάδες N=88	Cimzia 200 mg ανά 2 εβδομάδες N=95	Cimzia 400 mg ανά 2 εβδομάδες N=88
PGA καθαρή ή σχεδόν καθαρή ^{β)}	4,2%	47,0%*	57,9%*	52,7%	69,5%
PASI 75	6,5%	66,5%*	75,8%*	67,2%	87,1%
PASI 90	0,4%	35,8%*	43,6%*	42,8%	60,2%
CIMPASI-2					
	Εικονικό φάρμακο N=49	Cimzia 200 mg ανά 2 εβδομάδες ^{a)} N=91	Cimzia 400 mg ανά 2 εβδομάδες N=87	Cimzia 200 mg ανά 2 εβδομάδες N= 91	Cimzia 400 mg ανά 2 εβδομάδες N= 87
PGA καθαρή ή σχεδόν καθαρή ^{β)}	2,0%	66,8%*	71,6%*	72,6%	66,6%
PASI 75	11,6%	81,4%*	82,6%*	78,7%	81,3%
PASI 90	4,5%	52,6%*	55,4%*	59,6%	62,0%

^{b)} Cimzia 200 mg χορηγούμενο κάθε 2 εβδομάδες, του οποίου προηγούταν δόση φόρτισης 400 mg στις Εβδομάδες 0, 2, 4.

^{b)} Κλίμακα 5 κατηγοριών PGA. Η επιτυχία της θεραπείας με βαθμολόγηση καθαρή (0) ή σχεδόν καθαρή (1) σήμαινε κανένα σημείο ψωρίασης ή φυσιολογικό έως ρόδινο χρωματισμό των βλαβών, καμία πάχυνση της πλάκας και καθόλου έως ελάχιστη εστιακή απολέπιση.

* Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου: $p < 0,0001$.

Τα ποσοστά ανταπόκρισης και οι τιμές p για τις PASI και PGA υπολογίστηκαν βάσει ενός μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης όπου τα ελλείποντα δεδομένα καταλογίστηκαν με χρήση πολλαπλού καταλογισμού, βάσει της μεθόδου MCMC. Οι ασθενείς που προσχώρησαν στο σκέλος αποτυφλοποίησης ή αποσύρθηκαν (βάσει της αποτυχίας ανταπόκρισης PASI 50) χαρακτηρίστηκαν ως ασθενείς χωρίς ανταπόκριση στην Εβδομάδα 48.

Τα αποτελέσματα προέρχονταν από το Τυχαιοποιημένο Σύνολο.

Τα σημαντικότερα αποτελέσματα της δοκιμής CIMPACT παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13 Κλινική ανταπόκριση στη μελέτη CIMPACT στην Εβδομάδα 12 και στην Εβδομάδα 16

	Εβδομάδα 12				Εβδομάδα 16		
	Εικονικό φάρμακο N=57	Cimzia 200 mg ανά 2 εβδομάδες ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg ανά 2 εβδομάδες N=167	Ετανερσέπτη 50 mg δύο φορές την εβδομάδα N=170	Εικονικό φάρμακο N=57	Cimzia 200 mg ανά 2 εβδομάδες N=165	Cimzia 400 mg ανά 2 εβδομάδες N=167
PASI 75	5%	61,3%*	66,7%*	53,3%	3,8%	68,2%*	74,7%*
PASI 90	0,2%	31,2%*	34,0%*	27,1%	0,3%	39,8%*	49,1%*
PGA καθαρή ή σχεδόν καθαρή ^{b)}	1,9%	39,8%**	50,3%*	39,2%	3,4%	48,3%*	58,4%*

^{b)} Cimzia 200 mg χορηγούμενο κάθε 2 εβδομάδες, του οποίου προηγούταν δόση φόρτισης 400 mg στις Εβδομάδες 0, 2, 4.

^{β)} Κλίμακα 5 κατηγοριών PGA. Η επιτυχία της θεραπείας με βαθμολόγηση καθαρή (0) ή σχεδόν καθαρή (1) σήμαινε κανένα σημείο ψωρίασης ή φυσιολογικό έως ρόδινο χρωματισμό των βλαβών, καμία πάχυνση της πλάκας και καθόλου έως ελάχιστη εστιακή απολέπιση.

* Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου: $p < 0,0001$. * § Το Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες έναντι της ετανερσέπτης 50 mg δύο φορές την εβδομάδα επέδειξε μη κατωτερότητα (η διαφορά μεταξύ της ετανερσέπτης και του Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες ήταν 8,0%, 95% ΔΕ -2,9, 18,9) βάσει ενός προκαθορισμένου περιθωρίου μη κατωτερότητας 10%).

§§ Το Cimzia 400 mg κάθε δύο εβδομάδες έναντι της ετανερσέπτης 50 mg δύο φορές την εβδομάδα επέδειξε ανωτερότητα ($p < 0,05$)

** Το Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου $p < 0,001$. Τα ποσοστά ανταπόκρισης και οι τιμές p βασίστηκαν σε μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης.

Τα ελλείποντα δεδομένα καταλογίστηκαν με χρήση πολλαπλού καταλογισμού βάσει της μεθόδου MCMC.

Τα αποτελέσματα προέρχονταν από το Τυχαιοποιημένο Σύνολο.

Και στις 3 μελέτες, το ποσοστό ανταπόκρισης PASI 75 ήταν σημαντικά μεγαλύτερο για το Cimzia σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ξεκινώντας από την Εβδομάδα 4.

Και οι δύο δόσεις του Cimzia επέδειξαν αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, σωματικό βάρος, ΔΜΣ, διάρκεια νόσου ψωρίασης, προηγούμενη λήψη συστημικών θεραπειών και προηγούμενη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες.

Διατήρηση ανταπόκρισης

Σε μια ενοποιημένη ανάλυση των CIMPASI-1 και CIMPASI-2, μεταξύ των ασθενών που είχαν ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 16 και λάμβαναν Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες ($N=134$ από 175 τυχαιοποιημένους ασθενείς) ή Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες ($N=132$ από 186 τυχαιοποιημένους ασθενείς), η διατήρηση της ανταπόκρισης στην Εβδομάδα 48 ήταν 98,0% και 87,5% αντίστοιχα. Μεταξύ των ασθενών που είχαν βαθμολογία PGA καθαρή ή σχεδόν καθαρή στην Εβδομάδα 16 και λάμβαναν Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες ($N=103$ από 175) ή Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες ($N=95$ από 186), η διατήρηση της ανταπόκρισης στην Εβδομάδα 48 ήταν 85,9% και 84,3% αντίστοιχα.

Μετά από 96 επιπλέον εβδομάδες ανοιχτής θεραπείας (Εβδομάδα 144) αξιολογήθηκε η διατήρηση της ανταπόκρισης. Το είκοσι ένα τοις εκατό όλων των τυχαιοποιημένων ασθενών παρουσίασαν αδυναμία παρακολούθησης πριν από την Εβδομάδα 144. Περίπου στο 27% των ασθενών που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, οι οποίοι εισήχθησαν σε ανοιχτή θεραπεία μεταξύ των εβδομάδων 48 και 144 με Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, η δόση αυξήθηκε σε Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες για τη διατήρηση ανταπόκρισης. Σε μια ανάλυση στην οποία όλοι οι ασθενείς με αποτυχίες θεραπείας θεωρήθηκαν μη ανταποκρινόμενοι, η διατήρηση της απόκρισης της ομάδας θεραπείας που ελάμβανε Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες για το αντίστοιχο τελικό σημείο, μετά από 96 επιπλέον εβδομάδες ανοιχτής θεραπείας, ήταν 84,5% όσον αφορά τον δείκτη PASI 75 για τους συμμετέχοντες στη μελέτη που είχαν ανταπόκριση στην Εβδομάδα 16 και 78,4% για τους ασθενείς που είχαν βαθμολογία PGA καθαρή ή σχεδόν καθαρή. Η διατήρηση της ανταπόκρισης της ομάδας θεραπείας που ελάμβανε Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες, η οποία εισήλθε στην ανοιχτή περίοδο με Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, ήταν 84,7% όσον αφορά τον δείκτη PASI 75 για τους συμμετέχοντες στη μελέτη που είχαν ανταπόκριση στην Εβδομάδα 16 και 73,1% για τους ασθενείς που είχαν βαθμολογία PGA καθαρή ή σχεδόν καθαρή.

Αυτά τα ποσοστά ανταπόκρισης βασίστηκαν σε ένα λογιστικό μοντέλο παλινδρόμησης, όπου τα ελλείποντα δεδομένα καταλογίστηκαν σε διάστημα 48 ή 144 εβδομάδων, με χρήση πολλαπλού καταλογισμού (μέθοδος MCMC), σε συνδυασμό με NRI για τις αποτυχίες της θεραπείας.

Στη μελέτη CIMPACT, μεταξύ των ασθενών με ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 16 που λάμβαναν Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες και τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου είτε σε Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες, είτε σε Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες είτε εικονικό φάρμακο, υπήρξε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 48 στις ομάδες με Cimzia σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (98,0%, 80,0% και 36,0% αντίστοιχα). Μεταξύ των

ασθενών με ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 16 που λάμβαναν Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες και τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου είτε σε Cimzia 400 mg κάθε 4 εβδομάδες, είτε σε Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες είτε εικονικό φάρμακο, υπήρξε επίσης μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 48 στις ομάδες με Cimzia σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (88,6%, 79,5% και 45,5% αντίστοιχα). Για τα ελλείποντα δεδομένα χρησιμοποιήθηκε καταλογισμός ασθενών χωρίς ανταπόκριση.

Ποιότητα ζωής / Αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις

Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις την Εβδομάδα 16 (CIMPASI-1 και CIMPASI-2) από την αρχική τιμή σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο καταδείχθηκαν στον Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (Dermatology Life Quality Index, DLQI). Η μέση μείωση (βελτίωση) στον DLQI από την αρχική τιμή είχε εύρος από -8,9 έως -11,1 με το Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, από -9,6 έως -10,0 με το Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες, έναντι -2,9 έως -3,3 για το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16.

Επιπροσθέτως, στην Εβδομάδα 16, η χορήγηση Cimzia σχετίστηκε με τη μεγαλύτερη αναλογία ασθενών να επιτυγχάνει βαθμολογία στον Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (Dermatology Life Quality Index, DLQI) 0 ή 1 (Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες, 45,5% και 50,6% αντίστοιχα, Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, 47,4% και 46,2% αντίστοιχα, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, 5,9% και 8,2% αντίστοιχα).

Οι βελτιώσεις στη βαθμολογία του DLQI διατηρήθηκαν ή παρουσίασαν ελαφρά μείωση έως την Εβδομάδα 144.

Οι ασθενείς που λάμβαναν Cimzia ανέφεραν βελτιώσεις σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στη Νοσοκομειακή Κλίμακα Άγχους και Κατάθλιψης (HADS-D).

Ανοσογονικότητα

Τα παρακάτω δεδομένα αντιστοιχούν στο ποσοστό των ασθενών στους οποίους τα αποτελέσματα των εξετάσεων θεωρήθηκαν θετικά για αντισώματα στην κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη σε ELISA, και αργότερα σε περισσότερο ευαίσθητη μέθοδο, και εξαρτώνται ιδιαίτερα από την ευαισθησία και την ειδικότητα του προσδιορισμού. Η παρατηρούμενη συχνότητα εμφάνισης της θετικότητας των αντισωμάτων (συμπεριλαμβανομένων αντισωμάτων με εξουδετερωτική δράση) σε έναν προσδιορισμό, μπορεί να εξαρτάται σημαντικά από αρκετούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ευαισθησίας και της ειδικότητας του προσδιορισμού, της μεθοδολογίας του προσδιορισμού, του χειρισμού του δείγματος, του χρόνου συλλογής του δείγματος, των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων και της υποκείμενης νόσου. Για τους λόγους αυτούς, η σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης αντισωμάτων στην κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη στις μελέτες που περιγράφονται στη συνέχεια, με τη συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων σε άλλες μελέτες ή σε άλλα προϊόντα μπορεί να είναι παραπλανητική.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το συνολικό ποσοστό ασθενών με αντισώματα στο Cimzia, ανιχνεύσιμα σε τουλάχιστον 1 περίπτωση, ήταν 9,6% στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΡΑ. Περίπου το 1/3 των ασθενών με θετικούς τίτλους αντισωμάτων είχαν αντισώματα με εξουδετερωτική δράση *in vitro*. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά (MTX) είχαν χαμηλότερο ποσοστό ανάπτυξης αντισωμάτων από τους ασθενείς που δεν έλαβαν ανοσοκατασταλτικά κατά την έναρξη. Ο σχηματισμός αντισωμάτων συσχετίστηκε με μειωμένη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα και σε ορισμένους ασθενείς με μειωμένη αποτελεσματικότητα.

Σε 2 μακροχρόνιες (μέχρι 5 έτη έκθεσης) ανοικτής επισήμανσης μελέτες, το συνολικό ποσοστό των ασθενών με αντισώματα κατά του Cimzia ανιχνεύσιμα σε τουλάχιστον μία περίπτωση ήταν 13% (8,4% των ασθενών είχαν σχηματισμό παροδικών αντισωμάτων και ένα επιπλέον 4,7% είχε σχηματισμό εμμενουσών αντισωμάτων κατά του Cimzia). Το συνολικό ποσοστό των ασθενών που ήταν θετικοί στην παρουσία αντισωμάτων με εμμένουσα μείωση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα υπολογίστηκε στο 9,1%. Όπως και στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η παρουσία αντισωμάτων συσχετίστηκε με μειωμένη αποτελεσματικότητα σε ορισμένους ασθενείς.

Ένα μοντέλο φαρμακοδυναμικής, που στηριζόταν σε δεδομένα κλινικής δοκιμής Φάσης III προβλέπει ότι περίπου το 15% των ασθενών αναπτύσσουν αντισώματα σε 6 μήνες λαμβάνοντας το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα (200 mg κάθε 2 εβδομάδες μετά από δόση φόρτισης) χωρίς ταυτόχρονη θεραπεία με MTX. Ο αριθμός αυτός μειώνεται όσο αυξάνονται οι δόσεις της συγχωρηγούμενης θεραπείας με MTX. Τα δεδομένα αυτά συμφωνούν με τα δεδομένα των παρατηρήσεων.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το συνολικό ποσοστό των ασθενών με αντισώματα κατά του Cimzia ανιχνεύσιμα σε τουλάχιστον μία περίπτωση έως την Εβδομάδα 24, ήταν 11,7% στη Φάσης III, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα. Ο σχηματισμός αντισωμάτων συσχετίστηκε με ελαττωμένες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα.

Καθ' όλη την διάρκεια της μελέτης (έως 4 έτη έκθεσης), το συνολικό ποσοστό των ασθενών με αντισώματα κατά του Cimzia ανιχνεύσιμα σε τουλάχιστον μία περίπτωση ήταν 17,3% (8,7% είχαν παροδικό σχηματισμό και ένα επιπλέον 8,7% είχε εμμένοντα σχηματισμό αντισωμάτων κατά του Cimzia). Το συνολικό ποσοστό ασθενών που ήταν θετικοί σε παρουσία αντισωμάτων με εμμένουσα μείωση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα υπολογίστηκε σε 11,5%.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο μελέτες φάσης III, τα ποσοστά των ασθενών που ήταν θετικοί σε αντισώματα κατά του Cimzia σε τουλάχιστον μία περίπτωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας έως την Εβδομάδα 48 ήταν 8,3% (22/265) και 19,2% (54/281) για το σχήμα Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες και το σχήμα Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες αντίστοιχα. Στις μελέτες CIMPASI-1 και CIMPASI-2, εξήντα ασθενείς ήταν θετικοί σε αντισώματα. Οι 27 από αυτούς τους ασθενείς ήταν αξιολογήσιμοι για αντισώματα με εξουδετερωτική δράση και βρέθηκαν θετικοί. Οι πρώτες εμφανίσεις θετικότητας σε αντισώματα κατά την ανοικτή περίοδο παρατηρήθηκαν στο 2,8% (19/668) των ασθενών. Η θετικότητα σε αντισώματα σχετίστηκε με χαμηλή συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα και, σε μερικούς ασθενείς, με μειωμένη αποτελεσματικότητα.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

AS001

Το συνολικό ποσοστό των ασθενών με αντισώματα κατά του Cimzia ανιχνεύσιμα σε τουλάχιστον μία περίπτωση έως την Εβδομάδα 24 ήταν 4,4% στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη AS001 φάσης III σε ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (υποπληθυσμοί με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα). Η δημιουργία αντισωμάτων σχετίστηκε με μειωμένη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα.

Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (έως 192 εβδομάδες), το συνολικό ποσοστό των ασθενών με αντισώματα κατά του Cimzia ανιχνεύσιμα σε τουλάχιστον μία περίπτωση ήταν 9,6% (4,8% είχαν παροδικό σχηματισμό και ένα επιπλέον 4,8% είχε εμμένοντα σχηματισμό αντισωμάτων κατά του Cimzia). Το συνολικό ποσοστό ασθενών που ήταν θετικοί σε παρουσία αντισωμάτων με εμμένουσα μείωση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα υπολογίστηκε σε 6,8%.

AS0006 και C-OPTIMISE

Στη μελέτη AS0006 (και αργότερα, επίσης, στη μελέτη C-OPTIMISE) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά ένας πιο ευαίσθητος και ανεκτικός στο φάρμακο προσδιορισμός, ο οποίος οδήγησε σε μεγαλύτερο ποσοστό δειγμάτων με μετρήσιμα αντισώματα στο Cimzia και επομένως μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ασθενών που ταξινομούνται ως θετικοί στο αντίσωμα. Στη μελέτη AS0006, η συνολική επίπτωση ασθενών με θετικά αντισώματα στο Cimzia ήταν 97% (248/255 ασθενείς) μετά από έως 52 εβδομάδες θεραπείας. Μόνο οι υψηλότεροι τίτλοι συνδέθηκαν με μειωμένα επίπεδα Cimzia στο πλάσμα, ωστόσο δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην αποτελεσματικότητα. Παρόμοια αποτελέσματα σε σχέση με τα αντισώματα στο Cimzia παρατηρήθηκαν στη μελέτη C-OPTIMISE. Τα

αποτελέσματα από τη μελέτη C-OPTIMISE υπέδειξαν, επίσης, ότι η μείωση της δόσης σε Cimzia 200 mg κάθε 4 εβδομάδες δεν άλλαξε τις εκβάσεις ανοσογονικότητας.

Περίπου το 22% (54/248) των ασθενών στη μελέτη AS0006 με θετικά αντισώματα κατά του Cimzia οποιαδήποτε στιγμή είχαν αντισώματα που ταξινομούνταν ως αντισώματα με εξουδετερωτική δράση. Η εξουδετερωτική κατάσταση των αντισωμάτων στη μελέτη C-OPTIMISE δεν αξιολογήθηκε.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι συγκεντρώσεις της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης στο πλάσμα ήταν γενικά ανάλογες της δόσης. Το προφίλ φαρμακοκινητικής που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωρίαση ήταν συνεπές με αυτό που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές.

Απορρόφηση

Μετά από υποδόρια χορήγηση, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν μεταξύ 54 και 171 ωρών μετά την ένεση. Η κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη έχει βιοδιαθεσιμότητα (F) περίπου 80% (εύρος 76% έως 88%) μετά από υποδόρια χορήγηση σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής (V/F) εκτιμήθηκε ότι ήταν 8,01 l σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και στα 4,71 l σε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η πεγκυλίωση, η ομοιοπολική σύνδεση πολυμερών PEG σε πεπτίδια, καθυστερεί την απομάκρυνση των μορίων αυτών από την κυκλοφορία με διάφορους μηχανισμούς, όπως είναι η μειωμένη νεφρική κάθαρση, η μειωμένη πρωτεόλυση και η μειωμένη ανοσογονικότητα. Κατά παρόμοιο τρόπο, η κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη είναι ένα κλάσμα αντισώματος Fab' συζευγμένο με PEG προκειμένου να παραταθεί ο χρόνος ημίσειας ζωής του Fab' στο πλάσμα, σε χρόνο συγκρίσιμο με το μόριο του πλήρους αντισώματος. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής φάσης αποβολής ($t_{1/2}$) ήταν περίπου 14 ημέρες για όλες τις δόσεις που εξετάστηκαν.

Η κάθαρση μετά από υποδόρια χορήγηση εκτιμήθηκε ότι ήταν 21.0 ml/h, σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού με ρευματοειδή αρθρίτιδα, με διακύμανση μεταξύ των ασθενών 30,8% (CV), ενώ υπήρχε διακύμανση μεταξύ των περιστατικών κατά 22,0%. Κατά την αξιολόγηση με την προηγούμενη μέθοδο ELISA, η παρουσία αντισωμάτων στην κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη οδηγεί σε περίπου τριπλάσια αύξηση της κάθαρσης. Σε σύγκριση με ένα άτομο 70 kg, η κάθαρση είναι κατά 29% χαμηλότερη και κατά 38% υψηλότερη, αντιστοίχως, σε μεμονωμένους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, βάρους 40 kg και 120 kg. Η κάθαρση μετά την υποδόρια χορήγηση σε ασθενείς με ψωρίαση ήταν 14 ml/h, με διακύμανση μεταξύ των ασθενών 22,2% (CV).

Το κλάσμα Fab' περιλαμβάνει πρωτεϊνικές ενώσεις και αναμένεται ότι αποικοδομείται σε πεπτίδια και αμινοξέα με πρωτεόλυση. Το αποσυζευγμένο συστατικό PEG απομακρύνεται ταχέως από το πλάσμα και απεκκρίνεται δια των νεφρών σε άγνωστο βαθμό.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της επίδρασης της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης ή του κλάσματος PEG του. Εντούτοις, από τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού με βάση άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία προκύπτει ότι δεν υπάρχει επίδραση στην κάθαρση κρεατινίνης. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να παρασχεθεί δοσολογική σύσταση σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική στο κλάσμα PEG της κερτολιζουμάμπης

πολυαιθυλενογλυκόλης αναμένεται να εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία, αλλά δεν αξιολογήθηκε σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της επίδρασης της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της κερτολιζουμάμης πολυαιθυλενογλυκόλης.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας ≥ 65)

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές κλινικές δοκιμές σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική στο συνολικό πληθυσμό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, στον οποίο 78 άτομα (13,2% του πληθυσμού) ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και το μεγαλύτερης ηλικίας άτομο ήταν 83 ετών. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της ηλικίας σε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ενήλικες ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκα.

Κύηση

Σε μια κλινική μελέτη, 21 γυναίκες έλαβαν Cimzia σε δόση συντήρησης 200 mg ή 400 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 400 mg κάθε 4 εβδομάδες, κατά τη διάρκεια της κύησης και για τουλάχιστον 13 εβδομάδες στην περίοδο της λοχείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Με βάση την πληθυσμιακή ΦΚ μοντελοποίηση, η διάμεση συστηματική έκθεση στο Cimzia για τα υπό μελέτη δοσολογικά σχήματα εκτιμήθηκε ότι είναι κατά 22% (AUC) και 36% (C_{min}) χαμηλότερα κατά τη διάρκεια της κύησης (με τη μεγαλύτερη μείωση να παρατηρείται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου) σε σχέση με την περίοδο της λοχείας ή σε άτομα που δεν είναι έγκυοι.

Παρότι οι συγκεντρώσεις της κερτολιζουμάμης πολυαιθυλενογλυκόλης στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες κατά τη διάρκεια της κύησης σε σύγκριση με την περίοδο της λοχείας, εξακολουθούσαν να είναι εντός του εύρους των συγκεντρώσεων που παρατηρούνται σε ενήλικες ασθενείς που δεν είναι έγκυοι με ψωρίαση, axSpA και ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Φύλο

Δεν υπήρχε επίδραση του φύλου στη φαρμακοκινητική της κερτολιζουμάμης πολυαιθυλενογλυκόλης. Καθώς η κάθαρση μειώνεται όσο μειώνεται το σωματικό βάρος, οι γυναίκες μπορεί γενικά να παρουσιάζουν υψηλότερη συστηματική έκθεση στην κερτολιζουμάμη πολυαιθυλενογλυκόλη.

Φαρμακοκινητικές/Φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Με βάση δεδομένα κλινικών δοκιμών Φάσης II και Φάσης III σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, τεκμηριώθηκε σχέση έκθεσης – ανταπόκρισης μεταξύ της μέσης συγκέντρωσης της κερτολιζουμάμης πολυαιθυλενογλυκόλης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια του δοσολογικού μεσοδιαστήματος (C_{avg}) και της αποτελεσματικότητας (προσδιορισμός των ατόμων που ανταποκρίνονται στη θεραπεία με βάση την ACR 20). Η τυπική μέση C_{avg} που οδηγεί στο ήμισυ της μέγιστης πιθανότητας ανταπόκρισης ACR 20 (EC₅₀) ήταν 17 µg/ml (95% CI: 10-23 µg/ml).

Παρομοίως, με βάση δεδομένα κλινικών δοκιμών Φάσης III σε ασθενείς με ψωρίαση, τεκμηριώθηκε σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης μεταξύ της μέσης συγκέντρωσης της κερτολιζουμάμης πολυαιθυλενογλυκόλης στο πλάσμα και της PASI με EC₉₀ 11,1 µg/ml.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε πιθήκους cynomolgus διεξήχθησαν κεντρικές, μη κλινικές μελέτες ασφαλείας. Ιστοπαθολογικές μελέτες σε επίμνες και πιθήκους, στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις υψηλότερες από τις χορηγούμενες σε ανθρώπους, έδειξαν κυτταρική διαδικασία σχηματισμού κενοτοπίων, κυρίως στα μακροφάγα σε ορισμένα όργανα (λεμφαδένες, θέσεις ένεσης, σπλήνα, επινεφρίδια, μήτρα, τράχηλος, χοριοειδές πλέγμα του εγκεφάλου και σε επιθηλιακά κύτταρα του χοριοειδούς πλέγματος). Είναι πιθανόν το εύρημα αυτό να οφειλόταν στην πρόσληψη του μορίου PEG από τα κύτταρα. *In vitro* λειτουργικές μελέτες σε ανθρώπινα κενοτόπια μακροφάγων έδειξαν ότι όλες οι λειτουργίες που εξετάστηκαν διατηρήθηκαν. Μελέτες σε επίμνες έδειξαν ότι το > 90% του χορηγούμενου PEG απομακρύνθηκε στους 3 μήνες μετά την χορήγηση εφάπαξ δόσης, και κύρια οδός απέκκρισης ήταν τα ούρα.

Δεν παρατηρείται διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης και του TNF τρωκτικών. Επομένως, έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας με ομόλογο αντιδραστήριο που αναγνωρίζει τον TNF επίμυος. Η αξία των δεδομένων αυτών για την εκτίμηση του κινδύνου στον άνθρωπο μπορεί να είναι περιορισμένη. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη μητέρα ή στη γονιμότητα του θήλεος, στην κατάσταση του εμβρύου και στους προ- και μετα- γεννητικούς δείκτες αναπαραγωγής σε επίμυες όπου χρησιμοποιήθηκε το πεγκυλιωμένο Fab' TNFα αντίσωμα επίμυος (anti-rat TNFα PEGylated Fab'), cTN3 PE, μετά από διατηρούμενη καταστολή του TNFα. Σε αρσενικούς επίμυες, παρατηρήθηκε μειωμένη κινητικότητα του σπέρματος και μια τάση για μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων.

Μελέτες κατανομής κατέδειξαν ότι η μεταφορά του cTN3 PF μέσω του πλακούντα και του γάλακτος στην κυκλοφορία του εμβρύου και του νεογνού, αντιστοίχως, είναι αμελητέα. Η κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη δεν δεσμεύεται από τον ανθρώπινο νεογνικό υποδοχέα Fc (FcRn). Τα στοιχεία από ανθρώπινο μοντέλο κλειστού κυκλώματος μεταφοράς του πλακούντα *ex vivo* καταδεικνύουν μικρή ή αμελητέα μεταφορά στο εμβρυϊκό διαμέρισμα. Επιπλέον, τα πειράματα διακυτταρικής μετακίνησης που μεσολαβείται από FcRn σε κύτταρα που είχαν διαμολυνθεί με ανθρώπινο FcRn έδειξαν ότι η μεταφορά ήταν αμελητέα (βλ. παράγραφο 4.6).

Σε προκλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκαν μεταλλαξιογόνος ή κλαστογόνος δράση. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με την κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Οξικό νάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Βλ. επίσης παράγραφο 6.4 για διάρκεια ζωής που σχετίζεται με τη φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Οι προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας μπορούν να φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) για μία μοναδική περίοδο έως 10 ημέρες με προστασία από το φως. Στο τέλος αυτής της περιόδου οι προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας **πρέπει να χρησιμοποιηθούν ή να απορριφθούν**.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ένα ml προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας (AutoClicks) που περιέχει μία προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με πώμα (ελαστικό βρωμοβουτύλιο), που περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης. Το προστατευτικό της βελόνης είναι ελαστικό στυρενίου-βουταδιενίου, το οποίο περιέχει ένα παράγωγο λάτεξ από φυσικό ελαστικό (βλ. παράγραφο 4.4).

Συσκευασία που περιέχει 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας και 2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα. Συσκευασία πολλών τεμαχίων, που περιέχει 6 (3 συσκευασίες των 2) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας και 6 (3 συσκευασίες των 2) τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα. Συσκευασία πολλών τεμαχίων που περιέχει 10 (5 συσκευασίες των 2) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας και 10 (5 συσκευασίες των 2) τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Λεπτομερείς οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση του Cimzia σε προγεμισμένη συσκευασία τύπου πένας παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν είναι μόνο για εφάπαξ χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

UCB Pharma S.Aa
Allée de la Recherche 60
B-1070 Βρυξέλλες
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/544/005

EU/1/09/544/006

EU/1/09/544/007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01 Οκτωβρίου 2009

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Μαΐου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο διανομής δόσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το κάθε φυσίγγιο διανομής δόσης περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε ένα ml.

Η κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη είναι ένα ανασυνδυασμένο, εξανθρωπισμένο κλάσμα αντισώματος Fab' έναντι του παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (TNF α), ο οποίος εκφράζεται σε *Escherichia coli* και συζεύγνυται με το polyethylene glycol (PEG).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Διαυγές έως ιριδίζον γαλακτώδες, άχρωμο έως κίτρινο διάλυμα. Το pH του διαλύματος είναι περίπου 4.7.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Cimzia σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής, ενεργής ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA) σε ενήλικες ασθενείς, στους οποίους η ανταπόκριση σε τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (DMARD) συμπεριλαμβανομένης της MTX, αποδείχθηκε ανεπαρκής. Το Cimzia μπορεί να χορηγηθεί σαν μονοθεραπεία σε περιπτώσεις δυσανεξίας στη MTX ή όταν η συνεχιζόμενη θεραπεία με MTX είναι ακατάλληλη
- τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού και προϊούσας RA σε ενήλικες που δεν έχουν λάβει MTX ή άλλα DMARD στο παρελθόν.

Το Cimzia σε συνδυασμό με MTX, έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει την εξέλιξη της βλάβης των αρθρώσεων όπως αυτή μετρήθηκε ακτινολογικά και βελτιώνει την φυσική λειτουργία.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Το Cimzia ενδείκνυται για την αντιμετώπιση σοβαρής, ενεργής αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, που περιλαμβάνει:

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ) (γνωστή επίσης ως αξονική σπονδυλαρθρίτιδα με ακτινογραφικά ευρήματα)

Ενήλικες με σοβαρή ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα οι οποίοι παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή έχουν δυσανεξία σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα ΑΣ (γνωστή επίσης ως αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα)

Ενήλικες με σοβαρή ενεργό αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα ΑΣ αλλά με αντικειμενικά σημεία φλεγμονής, όπως διαπιστώνεται μέσω αυξημένης C-αντιδρώσας πρωτεΐνης

(CRP) και /ή μέσω μαγνητικής τομογραφίας (MRI), οι οποίοι παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή έχουν δυσανεξία σε ΜΣΑΦ.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Cimzia, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργής ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, στους οποίους η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με DMARD αποδείχθηκε ανεπαρκής.

Το Cimzia μπορεί να χορηγηθεί σαν μονοθεραπεία σε περιπτώσεις δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη ή όταν η συνεχιζόμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη είναι ακατάλληλη.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Το Cimzia ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες που είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

Για λεπτομέρειες σχετικά με τις θεραπευτικές επιδράσεις, βλ. παράγραφο 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η εποπτεία της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία των παθήσεων για τις οποίες το Cimzia έχει ένδειξη. Στους ασθενείς πρέπει να δοθεί η ειδική κάρτα υπενθύμισης του ασθενούς.

Δοσολογία

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, ψωρίαση κατά πλάκας

Δόση φόρτισης

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Cimzia για ενήλικες ασθενείς είναι 400 mg (χορηγούμενα ως 2 υποδόριες ενέσεις των 200 mg η κάθε μία) τις εβδομάδες 0, 2 και 4. Για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και την ψωριασική αρθρίτιδα, η χορήγηση MTX πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Cimzia, όποτε αρμόζει.

Δόση συντήρησης

Ρευματοειδή αρθρίτιδα

Μετά την αρχική δόση, η συνιστώμενη δόση συντήρησης του Cimzia για ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι 200 mg κάθε 2 εβδομάδες. Μόλις επιβεβαιωθεί η κλινική ανταπόκριση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο ενός εναλλακτικού δοσολογικού σχήματος συντήρησης των 400 mg κάθε 4 εβδομάδες. Η χορήγηση MTX πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Cimzia, όποτε αρμόζει.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Μετά την αρχική δόση, η συνιστώμενη δόση συντήρησης του Cimzia για ενήλικες ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα είναι 200 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 400 mg κάθε 4 εβδομάδες. Μετά από τουλάχιστον 1 έτος θεραπείας με Cimzia, σε ασθενείς με διατηρούμενη ύφεση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μειωμένης δόσης συντήρησης 200 mg κάθε 4 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1).

Ψωριασική αρθρίτιδα

Μετά την αρχική δόση, η συνιστώμενη δόση συντήρησης του Cimzia για ενήλικες ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα είναι 200 mg κάθε 2 εβδομάδες. Μόλις επιβεβαιωθεί η κλινική ανταπόκριση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο ενός εναλλακτικού δοσολογικού σχήματος συντήρησης των 400 mg κάθε 4 εβδομάδες. Η χορήγηση MTX πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Cimzia, όποτε αρμόζει.

Για τις παραπάνω ενδείξεις, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως εντός 12 εβδομάδων θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να

επανεξετασθεί προσεκτικά σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ενδείξεις θεραπευτικής ωφέλειας εντός των πρώτων 12 εβδομάδων της θεραπείας.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Μετά την αρχική δόση, η δόση συντήρησης του Cimzia για ενήλικες ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας είναι 200 mg κάθε 2 εβδομάδες. Μπορεί να εξεταστεί η χορήγηση μίας δόσης 400 mg κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση (βλ. παράγραφο 5.1).

Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας υποδεικνύουν ότι κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως εντός 16 εβδομάδων θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να επανεξετάζεται προσεκτικά σε ασθενείς που δεν επιδεικνύουν θεραπευτικό όφελος εντός των πρώτων 16 εβδομάδων θεραπείας. Η κατάσταση μερικών ασθενών που επιδεικνύουν αρχικά μερική ανταπόκριση ενδέχεται, στη συνέχεια, να παρουσιάσει βελτίωση με τη συνέχιση της θεραπείας πέραν των 16 εβδομάδων.

Παράλειψη δόσης

Σε όσους ασθενείς παραλείπουν μια δόση πρέπει να συσταθεί να χορηγήσουν την επόμενη ένεση του Cimzia μόλις το θυμηθούν και να συνεχίσουν τις επόμενες δόσεις σύμφωνα με τις οδηγίες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας < 18 ετών)

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Cimzia δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της ηλικίας σε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση στο σύνολο των ασθενών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Το Cimzia δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δοσολογία (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το συνολικό περιεχόμενο (1 ml) του φυσιγγίου διανομής δόσης πρέπει να χορηγείται με χρήση της ηλεκτρομηχανικής συσκευής χορήγησης ένεσης ανα για υποδόρια ένεση μόνο. Κατάλληλα σημεία για τη χορήγηση της ένεσης περιλαμβάνουν το μηρό ή την κοιλιακή χώρα.

Το ενέσιμο διάλυμα Cimzia σε φυσίγγιο διανομής δόσης προορίζεται για μία χρήση μόνο, σε συνδυασμό με την ηλεκτρομηχανική συσκευή χορήγησης ένεσης που ονομάζεται ανα. Μετά την κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική χορήγησης της ένεσης, οι ασθενείς μπορούν να χορηγήσουν οι ίδιοι την ένεση στον εαυτό τους χρησιμοποιώντας την ηλεκτρομηχανική συσκευή χορήγησης ένεσης ανα με το φυσίγγιο διανομής δόσης εφάπαξ χρήσης, αν ο θεράπων ιατρός τους κρίνει ότι είναι κατάλληλο και με ιατρική παρακολούθηση, όπως απαιτείται. Ο ιατρός θα πρέπει να συζητήσει με τον ασθενή σχετικά με το ποια επιλογή τύπου ένεσης είναι η πιο κατάλληλη.

Η αρχική έκδοση της συσκευής χορήγησης ένεσης ανα δεν υποστηρίζει τη χορήγηση δόσης συντήρησης 400 mg κάθε 2 εβδομάδες (ψωρίαση κατά πλάκας) ή μειωμένη δόση συντήρησης 200 mg κάθε 4 εβδομάδες (αξονική σπονδυλαρθρίτιδα). Για τους ασθενείς που λαμβάνουν αυτές τις δόσεις συντήρησης, ο ιατρός έχει την οδηγία να χρησιμοποιήσει την έκδοση ανα Connect της συσκευής χορήγησης ένεσης ανα ή άλλες μορφές.

Για τη χορήγηση, θα πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες χρήσης στο τέλος του φύλλου οδηγιών χρήσης και στο εγχειρίδιο χρήσης που παρέχεται με την ηλεκτρομηχανική συσκευή χορήγησης ένεσης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργός φυματίωση ή άλλες σοβαρές λοιμώξεις, όπως σηψαιμία ή ευκαιριακές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίας NYHA III/IV) (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Λοιμώξεις

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Cimzia. Επειδή για την απομάκρυνση της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης από τον οργανισμό μπορεί να απαιτηθούν μέχρι και 5 μήνες, η παρακολούθηση πρέπει να συνεχισθεί καθ' όλο το χρονικό αυτό διάστημα (βλ. παράγραφο 4.3).

Η θεραπεία με το Cimzia δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με κλινικά σημαντική ενεργό λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένων χρόνιων ή τοπικών λοιμώξεων, μέχρις ότου η λοίμωξη τεθεί υπό έλεγχο (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν νέα λοίμωξη, ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με το Cimzia, πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η χορήγηση του Cimzia πρέπει να διακόπτεται εάν ο ασθενής αναπτύξει νέα σοβαρή λοίμωξη, μέχρι να τεθεί υπό έλεγχο η λοίμωξη. Οι ιατροί πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν εξετάζουν τη χορήγηση του Cimzia σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας ή ευκαιριακής λοίμωξης ή με υποκείμενες καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να προδιαθέσουν τους ασθενείς σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της ταυτόχρονης χρήσης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα μπορεί να μην εκδηλώσουν τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της λοίμωξης, όπως είναι ο πυρετός, εξαιτίας της νόσου τους και των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων. Επομένως, ο έγκαιρος εντοπισμός οποιασδήποτε λοίμωξης, ιδιαίτερα των άτυπων κλινικών εκδηλώσεων σοβαρής λοίμωξης, είναι ύψιστης σημασίας για να ελαχιστοποιηθούν οι καθυστερήσεις στη διάγνωση και την έναρξη θεραπείας.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν Cimzia, έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας και της φυματίωσης (συμπεριλαμβανομένης της κεγχροειδούς, της γενικευμένης και της εξωπνευμονικής νόσου) και άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων (π.χ. ιστοπλάσμωση, λοίμωξη από *nocardia*, λοίμωξη από *candida*). Ορισμένα από τα συμβάντα αυτά ήταν θανατηφόρα.

Φυματίωση

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Cimzia, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογηθούν για την ύπαρξη τόσο ενεργής όσο και ανενεργής (λανθάνουσας) φυματίωσης. Η αξιολόγηση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομερές ιατρικό ιστορικό του ασθενούς με ατομικό ιστορικό φυματίωσης ή πιθανή προηγούμενη έκθεση σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση και προηγούμενη ή/και υπάρχουσα θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Σε όλους τους ασθενείς πρέπει να διεξάγονται κατάλληλοι προκαταρκτικοί έλεγχοι, π.χ. δερματική δοκιμασία φυματίνης και ακτινογραφία θώρακος (μπορεί να υπάρχουν κατά τόπους συστάσεις). Συνιστάται η διεξαγωγή αυτών των εξετάσεων να καταγράφεται στην ειδική κάρτα υπενθύμισης του ασθενούς. Υπενθυμίζεται στους υπεύθυνους συνταγογράφησης ο κίνδυνος ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στη δερματική δοκιμασία φυματίνης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή νόσο ή σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Εάν διαγνωσθεί ενεργός φυματίωση πριν τη θεραπεία ή κατά τη διάρκειά της, δεν πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με Cimzia και πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.3).

Εάν υπάρχει υποψία ανενεργής (λανθάνουσας) φυματίωσης, ο ασθενής πρέπει να απευθύνεται σε ιατρό με ειδικευση στη θεραπεία της φυματίωσης. Σε οποιαδήποτε από τις παρακάτω περιπτώσεις, πρέπει να εξετασθεί προσεκτικά το ισοζύγιο ωφέλειας / κινδύνου της θεραπείας με Cimzia.

Εάν διαγνωσθεί λανθάνουσα φυματίωση, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη αντιφυματική θεραπεία, πριν την έναρξη της θεραπείας με το Cimzia και σύμφωνα με τις τοπικές συστάσεις. Σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργής φυματίωσης, στους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί ο κατάλληλος κύκλος θεραπείας, και σε ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για φυματίωση, παρά το αρνητικό τεστ για λανθάνουσα φυματίωση, πρέπει επίσης να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης αντιφυματικής θεραπείας πριν την έναρξη της θεραπείας με Cimzia. Πριν την έναρξη θεραπείας με Cimzia, αν υπάρχει πιθανότητα για λανθάνουσα λοίμωξη φυματίωσης πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο διεξαγωγής βιολογικών ελέγχων αξιολόγησης της ύπαρξης φυματίωσης, ανεξάρτητα από προηγούμενο εμβολιασμό με BCG.

Παρά την προηγούμενη ή ταυτόχρονη προφυλακτική θεραπεία για τη φυματίωση, περιπτώσεις ενεργού φυματίωσης έχουν συμβεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF - ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Cimzia. Μερικοί ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί με επιτυχία σε θεραπεία για ενεργό φυματίωση έχουν επανεμφανίσει φυματίωση ενώ βρισκόταν σε θεραπεία με Cimzia.

Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι σε περίπτωση εμφάνισης ενδείξεων/συμπτωμάτων που υποδηλώνουν φυματίωση (δηλ. επίμονος βήχας, φυσική εξάντληση/απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός, νωθρότητα) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Cimzia πρέπει να ζητάνε τη συμβουλή ιατρού.

Επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV)

Έχει εμφανισθεί επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν TNF-ανταγωνιστή συμπεριλαμβανομένης της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης, οι οποίοι είναι χρόνιοι φορείς αυτού του ιού (δηλ., αντιγόνο επιφανείας θετικό). Ορισμένα περιστατικά είχαν θανατηφόρα κατάληξη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για λοίμωξη με HBV πριν την έναρξη της θεραπείας με Cimzia. Στους ασθενείς που είναι θετικοί για λοίμωξη με HBV, συνιστάται να αναζητούν τη συμβουλή ενός γιατρού με ειδικευση στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β.

Οι φορείς του HBV που έχουν ανάγκη θεραπείας με Cimzia πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργής λοίμωξης με HBV καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τον τερματισμό της θεραπείας. Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα για τη θεραπεία των ασθενών που είναι φορείς του HBV με αντι-ική θεραπεία σε συνδυασμό με θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή για την πρόληψη επανενεργοποίησης του HBV. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν επανενεργοποίηση του HBV, το Cimzia θα πρέπει να διακόπτεται και να αρχίζει αποτελεσματική αντι-ική θεραπεία με κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Ο πιθανός ρόλος της θεραπείας με ανταγωνιστές του TNF στην ανάπτυξη κακοηθειών δεν είναι γνωστός. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση της θεραπείας με TNF-ανταγωνιστές σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή όταν εξετάζεται η συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσουν κακοήθεια.

Σύμφωνα με τα τωρινά δεδομένα, δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης λεμφωμάτων, λευχαιμίας ή άλλων κακοηθειών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ανταγωνιστή του TNF.

Σε κλινικές δοκιμές με το Cimzia και άλλους ανταγωνιστές του TNF, στους ασθενείς που έλαβαν ανταγωνιστές του TNF έχουν αναφερθεί περισσότερα περιστατικά λεμφώματος και άλλων κακοηθειών απ' ότι στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8). Στη μετεγκριτική περίοδο, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λευχαιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές του TNF. Υπάρχει αυξημένος υποκείμενος κίνδυνος λεμφώματος και λευχαιμίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα με μακροχρόνια, ιδιαίτερα ενεργή φλεγμονώδη νόσο, που επιπλέκει την εκτίμηση του κινδύνου.

Δεν έχουν διεξαχθεί δοκιμές, στις οποίες να περιλαμβάνονται ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή μελέτες όπου γίνεται συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν κακοήθεια, ενώ λαμβάνουν το Cimzia.

Καρκίνοι του δέρματος

Μελάνωμα και καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (Merkel cell carcinoma) έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές συμπεριλαμβανομένης της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται περιοδική εξέταση δέρματος, ιδιαίτερα για τους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του δέρματος

Παιδιατρική κακοήθεια

Στη μετεγκριτική περίοδο έχουν αναφερθεί κακοήθειες, κάποιες από τις οποίες θανατηφόρες, σε παιδιά, εφήβους και νέους ενήλικες (ηλικίας μέχρι 22 ετών) που έλαβαν ανταγωνιστές του TNF (έναρξη θεραπείας ≤ 18 ετών). Οι μισές κατά προσέγγιση περιπτώσεις ήταν λεμφώματα. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις αντιπροσωπεύουν μια πληθώρα διαφορετικών νεοπλασιών και συμπεριλαμβάνουν σπάνιες νεοπλασίες συνήθως συσχετιζόμενες με ανοσοκαταστολή. Ο κίνδυνος εμφάνισης κακοήθειας σε παιδιά και εφήβους που λαμβάνουν ανταγωνιστές του TNF δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατοσπληνικού T-cell λεμφώματος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές. Αυτός ο σπάνιος τύπος T-cell λεμφώματος έχει πολύ επιθετική πορεία και είναι συνήθως θανατηφόρος. Οι περισσότερες περιπτώσεις έχουν παρατηρηθεί σε έφηβους και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με νόσο Crohn ή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία με τα ανοσοκατασταλτικά αζαθειοπρίνη ή/και 6-μερκαπτοπουρίνη ταυτόχρονα με έναν TNF-ανταγωνιστή πριν ή κατά τη διάγνωση. Ο κίνδυνος εμφάνισης ηπατοσπληνικού T-cell λεμφώματος σε ασθενείς που λαμβάνουν Cimzia δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Σε διερευνητική κλινική δοκιμή, όπου αξιολογήθηκε η χρήση ενός άλλου ανταγωνιστή του TNF, του infliximab, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), στους ασθενείς που έλαβαν infliximab παρατηρήθηκαν περισσότερες κακοήθειες, κυρίως στους πνεύμονες ή την κεφαλή και τον τράχηλο, από ό,τι στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστορικό έντονου καπνίσματος. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιείται ένας ανταγωνιστής του TNF σε ασθενείς με ΧΑΠ, καθώς και σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας εξαιτίας του έντονου καπνίσματος.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Το Cimzia αντενδείκνυται σε μέτρια ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3). Σε μία κλινική δοκιμή με άλλον ανταγωνιστή του TNF, παρατηρήθηκε επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και αύξηση της θνησιμότητας εξαιτίας της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ελάμβαναν το Cimzia αναφέρθηκαν επίσης περιστατικά συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Το Cimzia πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίας NYHA I/II). Η θεραπεία με το Cimzia πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν νέα συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή επιδείνωσή τους.

Αιματολογικές αντιδράσεις

Αναφορές πανκυταροπενίας, συμπεριλαμβανομένης της απλαστικής αναιμίας σημειώθηκαν σπάνια με τους ανταγωνιστές του TNF. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στο αιματολογικό σύστημα,

συμπεριλαμβανομένης της ιατρικά σημαντικής κυτταροπενίας (π.χ. λευκοπενία, πανκυτταροπενία, και θρομβοπενία) έχουν αναφερθεί με το Cimzia (βλ. παράγραφο 4.8). Σε όλους τους ασθενείς πρέπει να συσταθεί να επισκεφθούν αμέσως τον γιατρό εάν αναπτύξουν σημεία και συμπτώματα που αποτελούν ένδειξη αιματολογικών δυσκρασιών ή λοίμωξης (π.χ. επίμονος πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα) ενώ λαμβάνουν το Cimzia. Η διακοπή της θεραπείας με το Cimzia πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς με επιβεβαιωμένες σημαντικές αιματολογικές διαταραχές.

Νευρολογικά συμβάματα

Η χρήση των ανταγωνιστών του TNF έχει συσχετιστεί με σπάνια περιστατικά νέας εκδήλωσης ή παρόξυνσης των κλινικών συμπτωμάτων ή/και ακτινογραφικών ενδείξεων απομυελινωτικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσες απομυελινωτικές διαταραχές ή με πρόσφατη εκδήλωση αυτών, οι ωφέλειες και οι κίνδυνοι της θεραπείας με ανταγωνιστές του TNF πρέπει να εξετασθούν προσεκτικά πριν την έναρξη της θεραπείας με Cimzia. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Cimzia έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά νευρολογικών διαταραχών, όπως σπασμοί, νευρίτιδα και περιφερική νευροπάθεια.

Υπερευαισθησία

Μετά τη χορήγηση του Cimzia, έχουν αναφερθεί σπάνια σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Κάποιες από τις αντιδράσεις αυτές εμφανίστηκαν μετά την πρώτη χορήγηση του Cimzia. Αν παρατηρηθούν σοβαρές αντιδράσεις, πρέπει να διακοπεί αμέσως η χορήγηση του Cimzia και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Cimzia σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας με έναν άλλο ανταγωνιστή του TNF. Σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται προσοχή.

Ευαισθησία στο λάτεξ

Το προστατευτικό της βελόνης εντός του αφαιρούμενου καλύμματος του ενέσιμου διαλύματος σε φυσίγγιο διανομής δόσης του Cimzia περιέχει παράγωγο λάτεξ από φυσικό ελαστικό (βλ. παράγραφο 6.5). Η επαφή με φυσικό ελαστικό λάτεξ μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σε άτομα που είναι ευαίσθητα σε λάτεξ. Δεν έχει ανιχνευθεί αντιγονική πρωτεΐνη με λάτεξ μέχρι στιγμής στο αφαιρούμενο κάλυμμα της βελόνης του ενέσιμου διαλύματος σε φυσίγγιο διανομής δόσης του Cimzia. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως ο δυνητικός κίνδυνος εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε άτομα με ευαισθησία στο λάτεξ.

Ανοσοκαταστολή

Δεδομένου ότι ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου (TNF) μεσολαβεί στη φλεγμονή και ρυθμίζει την κυτταρική ανοσοαπάντηση, υπάρχει η πιθανότητα οι ανταγωνιστές του TNF, συμπεριλαμβανομένου του Cimzia, να προκαλέσουν ανοσοκαταστολή, επηρεάζοντας την άμυνα του ξενιστή έναντι λοιμώξεων και κακοηθειών.

Αυτοανοσία

Η θεραπεία με το Cimzia μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό αντικυρηνικών αντισωμάτων (ANA) και, όχι συχνά στην ανάπτυξη συνδρόμου προσομοιάζοντος με λύκο (βλ. παράγραφο 4.8). Η επίπτωση της μακροχρόνιας θεραπείας με Cimzia στην ανάπτυξη των αυτοάνοσων νοσημάτων δεν είναι γνωστή. Αν ένας ασθενής αναπτύξει συμπτώματα που αποτελούν ένδειξη συνδρόμου προσομοιάζοντος με λύκο μετά τη θεραπεία με Cimzia, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί. Η χορήγηση του Cimzia δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε πληθυσμό ασθενών με ερυθματώδη λύκο (βλ. παράγραφο 4.8).

Εμβολιασμοί

Οι ασθενείς, που λαμβάνουν Cimzia είναι δυνατό να υποβληθούν σε εμβολιασμούς, αλλά όχι με ζώντες μικροοργανισμούς. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την απόκριση στους εμβολιασμούς με ζώντες μικροοργανισμούς ή σε δευτερογενή μετάδοση της λοίμωξης από εμβόλια με ζώντες

μικροοργανισμούς σε ασθενείς που λαμβάνουν Cimzia. Τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με το Cimzia.

Σε ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, εντοπίστηκε παρόμοια απόκριση αντισωμάτων, στους ασθενείς που έλαβαν Cimzia και σε εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο, όταν το πολυσακχαριδικό εμβόλιο έναντι πνευμονιόκοκκου και το εμβόλιο κατά του ιού της γρίπης χορηγήθηκαν ταυτόχρονα με Cimzia. Οι ασθενείς, που έλαβαν ταυτόχρονα Cimzia και μεθοτρεξάτη είχαν μικρότερη χυμική απόκριση σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο Cimzia. Η κλινική σημασία του ευρήματος αυτού δεν είναι γνωστή.

Συγχορήγηση με άλλους βιολογικούς παράγοντες

Σε κλινικές δοκιμές με ταυτόχρονη χορήγηση anakinra (ενός ανταγωνιστή της ιντερλευκίνης-1) ή abatacept (ενός CD28 ρυθμιστή) και ενός άλλου ανταγωνιστή του TNF, του etanercept, παρατηρήθηκαν σοβαρές λοιμώξεις και ουδετεροπενία, χωρίς επιπλέον ωφέλεια, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με τον ανταγωνιστή του TNF. Λόγω της φύσης των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρούνται με τον συνδυασμό του ανταγωνιστή του TNF, etanercept και είτε το abatacept είτε το anakinra, παρόμοιες τοξικότητες μπορεί επίσης να προκύψουν με το συνδυασμό του anakinra ή του abatacept και άλλων TNF-ανταγωνιστών. Επομένως, η χρήση της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε συνδυασμό με το anakinra ή το abatacept δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Χειρουργείο

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια στις χειρουργικές επεμβάσεις ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Cimzia. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης, που είναι 14 ημέρες, πρέπει να ληφθεί υπόψη αν προγραμματίζεται να διεξαχθεί χειρουργική επέμβαση. Αν σε έναν ασθενή απαιτηθεί χειρουργική επέμβαση ενώ λαμβάνει θεραπεία με Cimzia, πρέπει να υπάρχει προσεκτική παρακολούθηση για εκδήλωση λοιμώξεων και να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα.

Προσδιορισμός χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Cimzia, έχει παρατηρηθεί στρέβλωση των αποτελεσμάτων ορισμένων προσδιορισμών πηκτικότητας. Το Cimzia μπορεί να προκαλέσει ψευδώς αυξημένα αποτελέσματα στον προσδιορισμό aPTT σε ασθενείς με διαταραχές πηκτικότητας. Η επίδραση αυτή έχει παρατηρηθεί στη δοκιμασία PTT-Lupus Anticoagulant (LA) και στην δοκιμασία Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT), δοκιμασίες Automate από την Diagnostica Stago, και HemosIL APTT-SP liquid και HemosIL δοκιμασίες λυοφιλοποιημένου πυριτίου της Instrumentation Laboratories. Ενδεχομένως να επηρεασθούν και τα αποτελέσματα άλλων προσδιορισμών aPTT. Δεν υπάρχει απόδειξη ότι η θεραπεία με το Cimzia έχει επίδραση στην πηκτικότητα *in vivo*. Αφού οι ασθενείς λάβουν Cimzia, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην ερμηνεία των μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων πηκτικότητας. Δεν έχει παρατηρηθεί μεταβολή των αποτελεσμάτων προσδιορισμών του χρόνου θρομβίνης (TT) και του χρόνου προθρομβίνης (PT).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκε φαινομενικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων στους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών, σε σύγκριση με τα νεαρότερης ηλικίας άτομα, αν και η εμπειρία είναι περιορισμένη. Απαιτείται προσοχή κατά την αντιμετώπιση ηλικιωμένων ασθενών και ιδιαίτερη προσοχή όσον αφορά την εκδήλωση λοιμώξεων.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η συγχορήγηση θεραπείας με μεθοτρεξάτη, κορτικοστεροειδή, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και αναλγητικά, δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

Ο συνδυασμός της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης με anakinra ή abatacept δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συγχωρήγηση του Cimzia με τη μεθοτρεξάτη δεν είχε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μεθοτρεξάτης. Σε σύγκριση μεταξύ μελετών, η φαρμακοκινητική της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης φάνηκε πως ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε στο παρελθόν σε υγιή άτομα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Η χρήση επαρκών αντισυλληπτικών μέτρων για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Για γυναίκες που προγραμματίζουν κύηση, θα πρέπει να αξιολογείται η κλινική ανάγκη για συνεχιζόμενη θεραπεία με Cimzia. Εάν ληφθεί η απόφαση να απομακρυνθεί το Cimzia από το σώμα πριν από τη σύλληψη, η αντισύλληψη θα πρέπει να συνεχιστεί για 5 μήνες μετά την τελευταία δόση του Cimzia (βλ. παράγραφο 5.2).

Κύηση

Δεδομένα στον άνθρωπο

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων (περισσότερες από 1500 κύσεις κατά τις οποίες υπήρξε έκθεση στο Cimzia κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου) από προοπτικά αναφερόμενες κύσεις με γνωστές εκβάσεις κύησης καταδεικνύουν την μη ύπαρξη συγγενών δυσπλασιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό. Η συνεχής συλλογή δεδομένων βρίσκεται σε εξέλιξη με την αναφορά περιστατικών φαρμακοεπαγρύπνησης και τη λειτουργία μητρώου κύσεων.

Σε ένα μητρώο κύσεων (μελέτη OTIS), το ποσοστό μειζόνων συγγενών διαμαρτιών στα ζώντα βρέφη ήταν 15/132 (11,4%) σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με Cimzia τουλάχιστον κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και 8/126 (6,3%) σε γυναίκες με τις ίδιες ενδείξεις νόσου, οι οποίες, όμως, δεν έλαβαν θεραπεία με Cimzia (σχετικός κίνδυνος 1,85, 95% CI 0,74 έως 4,60). Παρόμοια συσχέτιση παρατηρήθηκε όταν οι γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με Cimzia συγκρίθηκαν με γυναίκες χωρίς νόσο σύμφωνα με τις εγκεκριμένες ενδείξεις του Cimzia (ποσοστό 10/126 [7,9%] και σχετικός κίνδυνος 1,65, 95% CI 0,75 έως 3,64). Δεν προσδιορίστηκε κανένα μοτίβο μειζόνων ή ελασσόνων διαμαρτιών.

Δεν υπήρχαν διακριτές διαφορές μεταξύ της ομάδας που έλαβε θεραπεία με Cimzia και των δύο ομάδων σύγκρισης ως προς την αυτόματη αποβολή, τις σοβαρές ή ευκαιριακές λοιμώξεις, τη νοσηλεία και τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα εμβόλια στα παιδιά που παρακολουθήθηκαν έως την ηλικία των 5 ετών. Δεν αναφέρθηκαν θνησιγένειες ή διακοπή κύησης στο σκέλος του Cimzia, ενώ αναφέρθηκαν 2 θνησιγένειες και 3 διακοπές κύησης στο σκέλος της νόσου χωρίς έκθεση. Η ερμηνεία των δεδομένων ενδέχεται να επηρεάστηκε λόγω των μεθοδολογικών περιορισμών της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων του μικρού μεγέθους δείγματος και του μη τυχαιοποιημένου σχεδιασμού.

Σε μια κλινική μελέτη 21 γυναικών που λάμβαναν Cimzia κατά τη διάρκεια της κύησης, οι συγκεντρώσεις της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης στο πλάσμα ήταν εντός του εύρους των συγκεντρώσεων που παρατηρούνται σε ενήλικες ασθενείς που δεν είναι έγκυοι (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε μια κλινική μελέτη, 16 γυναίκες έλαβαν κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη (200 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 400 mg κάθε 4 εβδομάδες) κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι συγκεντρώσεις της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης στο πλάσμα που μετρήθηκαν σε 14 βρέφη κατά τη γέννηση ήταν κάτω του ορίου ποσοτικού προσδιορισμού (Below the Limit of Quantification, BLQ) σε 13 δείγματα. Στο ένα δείγμα ήταν 0,042 µg/ml με αναλογία βρέφους/μητέρας στο πλάσμα κατά τη γέννηση 0,09%. Την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8, οι συγκεντρώσεις σε όλα τα βρέφη ήταν BLQ. Η κλινική σημασία των χαμηλών επιπέδων της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης για τα βρέφη είναι άγνωστη. Συνιστάται η αναμονή για 5 μήνες κατ' ελάχιστο μετά την τελευταία χορήγηση του Cimzia στη μητέρα κατά την κύηση πριν από τον εμβολιασμό με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς (π.χ. εμβολιασμό με BCG), εκτός εάν το όφελος από τον εμβολιασμό σαφώς υπερτερεί του θεωρητικού κινδύνου από τον εμβολιασμό των βρεφών με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς.

Δεδομένα στα ζώα

Μελέτες σε ζώα με αντι-TNF-α τρωκτικού, δεν κατέδειξαν διαταραχή της γονιμότητας ή βλάβη στο έμβρυο. Εντούτοις, αυτά δεν είναι επαρκή όσον αφορά την τοξικότητα της αναπαραγωγικής ικανότητας στον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3). Όταν το Cimzia χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης, μπορεί να επηρεάσει τις φυσιολογικές ανοσοαπαντήσεις του νεογέννητου, λόγω της αναστολής του TNFα.

Μη κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η ποσότητα ενός ομόλογου Fab κλάσματος της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης (περιοχή μη Fc) που μεταφέρεται διά μέσω του πλακούντα είναι μικρή ή αμελητέα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Cimzia θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν είναι κλινικά απαραίτητο. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Θηλασμός

Το Cimzia μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Σε μια κλινική μελέτη σε 17 θηλάζουσες γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με Cimzia, η ποσότητα της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης που μεταφέρθηκε από το πλάσμα στο μητρικό γάλα ήταν ελάχιστη. Το ποσοστό της δόσης του Cimzia που λαμβάνει η μητέρα και μεταφέρεται στο βρέφος σε μια τυπική περίοδο 24 ωρών εκτιμήθηκε από 0,04% έως 0,30%. Επιπλέον, επειδή η κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη είναι μια πρωτεΐνη που αποικοδομείται στον γαστρεντερικό σωλήνα μετά την από του στόματος χορήγηση, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα αναμένεται να είναι πολύ χαμηλή σε ένα βρέφος που θηλάζει.

Γονιμότητα

Έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στις μετρήσεις κινητικότητας του σπέρματος και τάση για μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων στα αρσενικά τρωκτικά χωρίς εμφανή επίπτωση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Σε κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της επίδρασης της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης στις παραμέτρους ποιότητας σπέρματος, 20 υγιείς άρρενες εθελοντές τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εφάπαξ μια υποδόρια δόση κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης 400 mg ή εικονικού φαρμάκου. Κατά τη διάρκεια των 14 εβδομάδων της παρακολούθησης, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της θεραπείας με την κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη στις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Cimzia μπορεί να επηρεάσει σε μικρό βαθμό την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μετά τη χορήγηση του Cimzia μπορεί να παρατηρηθεί ζάλη (συμπεριλαμβανομένου ιλίγγου, οπτικής διαταραχής και κόπωσης) (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Cimzia έχει μελετηθεί σε 4.049 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε ελεγχόμενες και ανοικτές δοκιμές διάρκειας μέχρι 92 μηνών.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι ασθενείς, που ελάμβαναν Cimzia εκτέθηκαν στο φάρμακο περίπου 4 φορές περισσότερο σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Η διαφορά αυτή στην έκθεση οφείλεται κυρίως στο ότι οι ασθενείς, που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο είναι πιθανότερο να αποσυρθούν πρόωρα. Επίσης, στις μελέτες RA-I και RA-II υπήρχε υποχρεωτική απόσυρση των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία την Εβδομάδα 16, και οι περισσότεροι από αυτούς ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Το ποσοστό των ασθενών, που διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων δοκιμών ήταν 4,4% για τους ασθενείς που ελάμβαναν Cimzia και 2,7% για τους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εμφανίστηκαν συχνότερα ανήκαν στις εξής κατηγορίες συστήματος οργάνων: Λοιμώξεις και παρασιτώσεις, που αναφέρθηκαν στο 14,4% των ασθενών που έλαβαν Cimzia και στο 8,0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Γενικές διαταραχές και αντιδράσεις στα σημεία χορήγησης, που αναφέρθηκαν στο 8,8% των ασθενών που έλαβαν Cimzia και στο 7,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, και διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, που αναφέρθηκαν στο 7,0% των ασθενών που έλαβαν Cimzia και στο 2,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Το Cimzia μελετήθηκε αρχικά σε 325 ασθενείς με ενεργό αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (συμπεριλαμβανομένης αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα) για χρονικό διάστημα έως 4 έτη στην κλινική μελέτη AS001 που περιελάμβανε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο 24 εβδομάδων ακολουθούμενη από μια τυφλή ως προς την δόση περίοδο 24 εβδομάδων και μία ανοικτή περίοδο 156 εβδομάδων. Το Cimzia μελετήθηκε, στη συνέχεια, σε 317 ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για 52 εβδομάδες (AS0006). Το Cimzia μελετήθηκε, επίσης, σε ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα) σε μία κλινική μελέτη για έως και 96 εβδομάδες, η οποία περιελάμβανε ανοικτή περίοδο εισαγωγικής θεραπείας 48 εβδομάδων (N=736), ακολουθούμενη από ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση 48 εβδομάδων (N=313) για ασθενείς σε διατηρούμενη ύφεση (C-OPTIMISE). Το Cimzia μελετήθηκε επίσης σε μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης διάρκειας 96 εβδομάδων σε 89 ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα οι οποίοι είχαν ιστορικό τεκμηριωμένων εξάρσεων πρόσθιας ραγοειδίτιδας. Και στις 4 μελέτες συνολικά, το προφίλ ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφάλειας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα καθώς και με την προηγούμενη εμπειρία με το Cimzia.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Cimzia μελετήθηκε σε 409 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα για χρονικό διάστημα έως 4 έτη στην κλινική μελέτη PsA001 που περιελάμβανε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο 24 εβδομάδων ακολουθούμενη από μια τυφλή ως προς την δόση 24 εβδομάδων και μία ανοικτή περίοδο 168 εβδομάδων. Το προφίλ ασφάλειας του Cimzia στους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφάλειας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα καθώς και με την προηγούμενη εμπειρία με το Cimzia.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Το Cimzia μελετήθηκε σε 1112 ασθενείς με ψωρίαση σε ελεγχόμενες και ανοικτής επισήμανσης μελέτες για έως και 3 έτη. Στο πρόγραμμα της φάσης III, μετά την αρχική περίοδο και την περίοδο συντήρησης, ακολούθησε μία ανοικτή περίοδος 96 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 5.1). Τα προφίλ μακροπρόθεσμης ασφάλειας της δόσης Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες και της δόσης Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες ήταν γενικά παρόμοια και σε συμφωνία με την προηγούμενη εμπειρία με το Cimzia.

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών μέχρι την Εβδομάδα 16, το ποσοστό των ασθενών με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν 3,5% για το Cimzia και 3,7% για το εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ήταν 1,5% για ασθενείς που λάμβαναν Cimzia και 1,4% για ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν έως την Εβδομάδα 16 ανήκαν στις εξής κατηγορίες οργανικού συστήματος: Λοιμώξεις και παρασιτώσεις, με αναφορά στο 6,1% των ασθενών με Cimzia και στο 7% των ασθενών με εικονικό φάρμακο, Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης, με αναφορά στο 4,1% των ασθενών με Cimzia και στο 2,3% των ασθενών με

εικονικό φάρμακο και Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, με αναφορά στο 3,5% των ασθενών με Cimzia και στο 2,8% των ασθενών με εικονικό φάρμακο.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις, βάσει κυρίως της εμπειρίας των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών και περιπτώσεων μετά την κυκλοφορία, τουλάχιστον όσον αφορά στο Cimzia, καταγράφονται στον Πίνακα 1 παρακάτω, σύμφωνα με τη συχνότητα και την κατηγορία οργανικού συστήματος. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1 **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές δοκιμές και μετεγκριτικά**

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	βακτηριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένου αποστήματος), ιογενείς λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένου του έρπητα ζωστήρα, του ιού του θηλώματος και της γρίπης)
	Όχι συχνές	σηψαιμία (συμπεριλαμβανομένης της πολυοργανικής ανεπάρκειας, σηπτικής καταπληξίας), φυματίωση (συμπεριλαμβανομένης της κεγχροειδούς, της διαδιδόμενης και της εξωπνευμονικής νόσου), μυκητιασικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνει ευκαιριακές)
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)	Όχι συχνές	κακοήθειες αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένων λεμφώματος και λευχαιμίας), συμπαγείς όγκοι, καρκίνοι του δέρματος εκτός μελανώματος, προκαρκινικές βλάβες (συμπεριλαμβανομένων της στοματικής λευκοπλακίας, του μελανοκυτταρικού σπύλου), καλοήθειες όγκοι και κύστες (συμπεριλαμβανομένου του θηλώματος του δέρματος).
	Σπάνιες	όγκοι του γαστρεντερικού συστήματος, μελάνωμα
	Μη γνωστή	Καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (Merkel cell carcinoma) *, σάρκωμα Kaposi
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	ηωσινοφιλικές διαταραχές, λευκοπενία (συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας, λεμφοπενίας)
	Όχι συχνές	αναιμία, λεμφαδενοπάθεια, θρομβοπενία, θρομβοκυττάρωση
	Σπάνιες	πανκυτταροπενία, σπληνομεγαλία, ερυθροκυττάρωση, μη φυσιολογική μορφολογία λευκών αιμοσφαιρίων
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	αγγειίτιδες, ερυθματώδης λύκος, υπερευαισθησία στα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας), αλλεργικές διαταραχές, θετικά αυτοαντισώματα
	Σπάνιες	αγγειονευρωτικό οίδημα, σαρκοείδωση, ορονοσία, υποδερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του οζώδους ερυθήματος), επιδείνωση συμπτωμάτων δερματομυοσίτιδας**
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Σπάνιες	διαταραχές του θυρεοειδούς

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Όχι συχνές	ηλεκτρολυτικές διαταραχές, δυσλιπιδαιμία, διαταραχές της όρεξης, αλλαγή του σωματικού βάρους
	Σπάνιες	Αιμοσιδήρωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	άγχος και διαταραχές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένων των σχετιζόμενων συμπτωμάτων)
	Σπάνιες	απόπειρα αυτοκτονίας, παραλήρημα, επηρεασμένη διανοητική κατάσταση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	κεφαλαλγίες (συμπεριλαμβανομένης της ημικρανίας), διαταραχές αισθητικότητας
	Όχι συχνές	περιφερικές νευροπάθειες, ζάλη, τρόμος
	Σπάνιες	σπασμός, φλεγμονή κρανιακού νεύρου, μη φυσιολογικός συντονισμός ή ισορροπία
	Μη γνωστή	σκλήρυνση κατά πλάκας*, σύνδρομο Guillain-Barré*
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης όρασης) – φλεγμονή των οφθαλμών και των βλεφάρων, διαταραχή δακρύρροιας
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Εμβοές, ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	καρδιομυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας), ισχαιμικές διαταραχές των στεφανιαίων αρτηριών, αρρυθμίες (συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής), αίσθημα παλμών
	Σπάνιες	περικαρδίτιδα, κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	υπέρταση
	Όχι συχνές	αιμορραγία (σε οποιαδήποτε περιοχή), υπερπηκτικότητα (συμπεριλαμβανομένης της θρομβοφλεβίτιδας, πνευμονικής εμβολής), συγκοπή, οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού, του προσώπου), εκχυμώσεις (συμπεριλαμβάνονται αιμάτωμα, πετέχειες)
	Σπάνιες	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αρτηριοσκλήρυνση, φαινόμενο Raynaud, δικτυωτή πελλίωση, τελαγγειεκτασία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Όχι συχνές	άσθμα και σχετικά συμπτώματα, υπεζωκοτική συλλογή και συμπτώματα, συμφόρηση του αναπνευστικού και φλεγμονή, βήχας
	Σπάνιες	διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Ναυτία
	Όχι συχνές	ασκίτης, εξέλκωση του γαστρεντερικού και διάτρηση, φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα (σε οποιαδήποτε περιοχή), στοματίτιδα, δυσπεψία, διάταση της κοιλίας, ξηρότητα του στοματοφάρυγγα
	Σπάνιες	οδονοφαγία, υπερκινητικότητα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της αύξησης των ηπατικών ενζύμων)
	Όχι συχνές	ηπατοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της κίρρωσης), χολόσταση, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος
	Σπάνιες	Χολολιθίαση

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	εξάνθημα
	Όχι συχνές	αλωπεκία, νεοεμφανιζόμενη ή επιδεινούμενη ψωρίαση (συμπεριλαμβανομένης ψωρίασης παλαμών και πελμάτων και φλυκταινώδους ψωρίασης) και σχετικές καταστάσεις, δερματίτιδα και έκζεμα, διαταραχή των ιδρωτοποιών αδένων, δερματικό έλκος, φωτοευαισθησία, ακμή, αποχρωματισμός δέρματος, ξηροδερμία, διαταραχές των ονύχων και της κοίτης του όνυχα
	Σπάνιες	αποφολίδωση και απολέπιση δέρματος, φολιδώδεις καταστάσεις, διαταραχή της υψής τριχώματος, σύνδρομο Stevens-Johnson**, πολύμορφο ερύθημα**, λειχηνοειδείς αντιδράσεις
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	μυϊκές διαταραχές, αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	νεφρική δυσλειτουργία, αίμα στα ούρα, συμπτώματα από την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα
	Σπάνιες	νεφροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της νεφρίτιδας)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	διαταραχές του καταμήνιου κύκλου και αιμορραγικές διαταραχές της μήτρας (συμπεριλαμβανομένης της αιμνόρροιας), διαταραχές του μαστού
	Σπάνιες	σεξουαλική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	πυρεξία, άλγος (κάθε περιοχή), εξασθένιση, κνησμός (κάθε περιοχή), αντιδράσεις της θέσης ένεσης
	Όχι συχνές	ρίγος, γριππώδης συνδρομή, αλλαγή της αντίληψης θερμοκρασίας, νυκτερινοί ιδρώτες, έξαψη
	Σπάνιες	συρίγγιο (οιασδήποτε θέσης)
Παρακλινικές εξετάσεις	Όχι συχνές	αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, παρατεταμένος χρόνος πήξης
	Σπάνιες	αύξηση ουρικού οξέος αίματος
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Όχι συχνές	δερματικές βλάβες, καθυστερημένη επούλωση

*Οι ενέργειες αυτές έχουν συσχετισθεί με την κατηγορία των ανταγωνιστών του TNF, αλλά η συχνότητα εμφάνισής τους με την κερτολιζουμάπη πολυαιθυλενογλυκόλη δεν είναι γνωστή.

** Αυτές οι ενέργειες έχουν συσχετισθεί με την κατηγορία των ανταγωνιστών του TNF.

Οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν όχι συχνά με το Cimzia σε άλλες ενδείξεις: στένωση και αποφράξεις του γαστρεντερικού σωλήνα, επιδείνωση της γενικής φυσικής κατάστασης, αυτόματη αποβολή και αζωοσπερμία.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Η συχνότητα των νέων λοιμώξεων σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν 1,03 ανά έτος έκθεσης ασθενών για όλους τους ασθενείς που έλαβαν Cimzia και 0,92 ανά έτος έκθεσης ασθενών για όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο. Οι λοιμώξεις ήταν κυρίως λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, λοιμώξεις του ουροποιητικού, και λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού και λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα. (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρατηρήθηκαν περισσότερα νέα περιστατικά σοβαρών λοιμώξεων στις ομάδες θεραπείας του Cimzia (0,07 ανά έτος έκθεσης ασθενών για όλες τις δόσεις), σε σύγκριση με τις ομάδες εικονικού φαρμάκου (0,02 ανά έτος έκθεσης ασθενούς). Οι συχνότερες σοβαρές λοιμώξεις περιελάμβαναν την πνευμονία, τη φυματίωση. Οι σοβαρές λοιμώξεις περιελάμβαναν επίσης και τις διηθητικές ευκαιριακές λοιμώξεις, (π.χ. πνευμονία από *pneumocystis*, μυκητιασική οισοφαγίτιδα, λοίμωξη από *nocardia* και επιδείνωση έρπητα ζωστήρα). Δεν υπάρχουν δεδομένα αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων κατά τη συνέχιση της έκθεσης με την πάροδο του χρόνου (βλ. παράγραφο 4.4).

Το ποσοστό επίπτωσης νέων περιπτώσεων σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές για την ψωρίαση ήταν 1,37 ανά έτος έκθεσης ασθενών για όλους τους ασθενείς που έλαβαν Cimzia και 1,59 ανά έτος έκθεσης ασθενών για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι λοιμώξεις αποτελούνταν κυρίως από λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και λοιμώξεις από ιούς (συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων του έρπητα). Η επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,02 ανά έτος έκθεσης ασθενών για ασθενείς που έλαβαν Cimzia. Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Δεν υπάρχουν στοιχεία αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων με τη συνεχή έκθεση κατά την πάροδο του χρόνου.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Με την εξαίρεση των καρκίνων του δέρματος εκτός μελανώματος, στις κλινικές δοκιμές όπου το Cimzia χορηγήθηκε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, όπου υποβλήθηκαν συνολικά σε θεραπεία 4.049 ασθενείς, αριθμός που αντιστοιχεί σε 9.277 έτη έκθεσης ασθενών, παρατηρήθηκαν 121 κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένων 5 περιστατικών λεμφώματος. Περιστατικά λεμφώματος παρατηρήθηκαν σε συχνότητα 0,05 ανά 100 έτη έκθεσης ασθενών και μελάνωμα σε συχνότητα 0,08 ανά 100 έτη έκθεσης ασθενών με το Cimzia σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4). Ένα περιστατικό λεμφώματος παρατηρήθηκε επίσης στη Φάσης III κλινική δοκιμή σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα.

Εκτός του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος, παρατηρήθηκαν 11 κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένης 1 περίπτωσης λεμφώματος, στις κλινικές δοκιμές ψωρίασης του Cimzia, στις οποίες χορηγήθηκε θεραπεία σε 1112 ασθενείς, που αντιπροσώπευαν 2300 έτη έκθεσης ασθενών.

Αυτοανοσία

Στις πιλοτικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας, για τα άτομα τα οποία ανέπτυξαν αρνητικούς τίτλους ANA κατά την έναρξη, το 16,7% εκείνων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Cimzia, ανέπτυξαν θετικούς τίτλους ANA, σε σύγκριση με το 12,0% των ατόμων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε άτομα με αρνητικούς τίτλους anti-dsDNA αντισωμάτων κατά την έναρξη, το 2,2% των ασθενών που έλαβαν Cimzia ανέπτυξαν θετικούς τίτλους anti-dsDNA αντισωμάτων, σε σύγκριση με το 1,0% των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τόσο στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο όσο και στις ανοικτές κλινικές δοκιμές παρακολούθησης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα περιστατικά συνδρόμου προσομοιάζοντας με ερυθματώδη λύκο παρατηρήθηκαν όχι συχνά. Υπήρξαν σπάνιες αναφορές άλλων καταστάσεων, στις οποίες μεσολαβεί το ανοσοποιητικό. Η αιτιακή συσχέτιση με το Cimzia δεν είναι γνωστή. Η επίπτωση της μακροχρόνιας θεραπείας με Cimzia στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων δεν είναι γνωστή.

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, το 5,8% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Cimzia ανέπτυξαν αντιδράσεις στη θέση

ένεσης όπως ερύθημα, κνησμό, αιμάτωμα, άλγος, οίδημα ή μώλωπα, σε σύγκριση με το 4,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Άλγος στη θέση ένεσης, παρατηρήθηκε στο 1,5% των ασθενών, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Cimzia, και κανένα περιστατικό δεν οδηγήθηκε σε απόσυρση του φαρμάκου.

Αυξήσεις επιπέδων κρεατινικής φωσφοκινάσης

Η συχνότητα των αυξήσεων των επιπέδων της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK) ήταν γενικά υψηλότερη σε ασθενείς με Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα σε σύγκριση με τον πληθυσμό με ΡΑ. Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα τόσο στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (2,8% έναντι 0,4% των πληθυσμών με Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα και ΡΑ, αντίστοιχα) όσο και στους ασθενείς που έλαβαν Cimzia (4,7% έναντι 0,8% των πληθυσμών με Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα και ΡΑ, αντίστοιχα). Οι αυξήσεις των επιπέδων της CPK στη μελέτη της Αξονικής Σπονδυλαρθρίτιδας ήταν ως επί το πλείστον ήπιες έως μέτριες, παροδικής φύσης και αγνώστου κλινικής σημασίας, ενώ κανένα περιστατικό δεν οδήγησε σε απόσυρση του φαρμάκου.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν παρατηρήθηκε περιοριστική της δόσης τοξικότητα κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών. Χορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις μέχρι 800 mg υποδορίως και 20 mg/kg ενδοφλεβίως. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε ανεπιθύμητη αντίδραση ή ενέργεια και να ξεκινήσει αμέσως η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (TNFα), κωδικός ATC: L04AB05.

Μηχανισμός δράσης

Το Cimzia έχει υψηλή συγγένεια για τον ανθρώπινο TNFα και συνδέεται με έναν συντελεστή αποσύνδεσης (KD) 90 pM. Ο TNFα είναι μία πολύ σημαντική προφλεγμονώδης κυτταροκίνη με κεντρικό ρόλο στις φλεγμονώδεις διεργασίες. Το Cimzia εξουδετερώνει επιλεκτικά τον TNFα (IC₉₀ 4 ng/ml για την αναστολή του ανθρώπινου TNFα σε *in vitro* ποσοτικό προσδιορισμό κυτταροτοξικότητας ινοσαρκώματος τρωκτικών L929), αλλά δεν εξουδετερώνει τη λεμφοτοξίνη α (TNFβ).

Το Cimzia έχει αποδειχθεί ότι εξουδετερώνει τον διαλυτό, συνδεόμενο με τη μεμβράνη, ανθρώπινο TNFα κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Η επώαση μονοκυττάρων με το Cimzia οδήγησε σε δόσοεξαρτώμενη αναστολή του επαγόμενου από το LPS TNFα και παραγωγή IL 1β σε ανθρώπινα μονοκύτταρα.

Το Cimzia δεν περιέχει κάποια περιοχή κλάσματος (Fc), η οποία μπορεί να κρυσταλλοποιηθεί και που συνήθως παρατηρείται στο πλήρες αντίσωμα και επομένως δεν ενεργοποιεί το συμπλήρωμα ή δεν προκαλεί εξαρτώμενη από τα αντισώματα μεσολαβούμενη από τα κύτταρα κυτταροτοξικότητα *in vitro*. Δεν επάγει απόπτωση *in vitro* στα ανθρώπινα περιφερικά παραγόμενα από το αίμα μονοκύτταρα ή λεμφοκύτταρα ή αποκοκκίωση των ουδετεροφίλων.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Cimzia αξιολογήθηκαν σε 2 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλές, κλινικές δοκιμές σε ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), στους οποίους έγινε διάγνωση, σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR), την RA-I (RAPID 1) και την RA-II (RAPID 2). Οι ασθενείς είχαν οίδημα και άλγος σε ≥ 9 αρθρώσεις ο καθένας και είχαν ενεργό RA επί τουλάχιστον 6 μήνες πριν την έναρξη. Το Cimzia χορηγήθηκε υποδόρια σε συνδυασμό με από του στόματος MTX για τουλάχιστον 6 μήνες με σταθερές δόσεις τουλάχιστον 10 mg την εβδομάδα επί 2 μήνες και στις δύο κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χορήγηση του Cimzia σε συνδυασμό με DMARD εκτός της MTX.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Cimzia αξιολογήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με ενεργό RA που δεν είχαν λάβει DMARD στο παρελθόν σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή κλινική μελέτη (C-EARLY). Στη μελέτη C-EARLY οι ασθενείς ήταν ηλικίας ≥ 18 ετών, είχαν οίδημα και άλγος σε ≥ 4 αρθρώσεις ο καθένας και έπρεπε να έχουν διάγνωση μέτριας έως σοβαρής ενεργού και προϊούσας RA εντός του τελευταίου 1 έτους (με βάση τα κριτήρια ταξινόμησης του ACR/της Ευρωπαϊκής Εταιρείας κατά του Ρευματισμού (EULAR) του 2010). Στην έναρξη της μελέτης οι ασθενείς είχαν μέσο χρονικό διάστημα από τη διάγνωση 2,9 μήνες και δεν είχαν λάβει προηγουμένως DMARD (συμπεριλαμβανομένης της MTX). Τόσο στο σκέλος του Cimzia όσο και στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, η χορήγηση της MTX ξεκίνησε την Εβδομάδα 0 (10 mg/εβδομάδα), τιτλοποιήθηκε έως τη μέγιστη ανεκτή δόση μέχρι την Εβδομάδα 8 (ελάχιστη επιτρεπόμενη δόση 15 mg/εβδομάδα, μέγιστη επιτρεπόμενη δόση 25 mg/εβδομάδα) και συνεχίστηκε σε ολόκληρη τη διάρκεια της μελέτης (η μέση δόση της MTX μετά την Εβδομάδα 8 για τα σκέλη του εικονικού φαρμάκου και του Cimzia ήταν 22,3 mg/εβδομάδα και 21,1 mg/εβδομάδα, αντίστοιχα).

Πίνακας 2 Περιγραφή της κλινικής δοκιμής

Αριθμός μελέτης	Αριθμός ασθενών	Δοσολογικό σχήμα δραστικών ουσιών	Στόχοι της μελέτης
RA-I (52 εβδομάδες)	982	400 mg (0, 2, 4 εβδομάδες) με MTX 200 mg ή 400 mg κάθε 2 εβδομάδες με MTX	Εκτίμηση για την αντιμετώπιση των σημείων και συμπτωμάτων και αναστολή της δομικής βλάβης. Συν-κύρια τελικά σημεία: ACR 20 την Εβδομάδα 24 και μεταβολή από την έναρξη στην mTSS την Εβδομάδα 52
RA-II (24 εβδομάδες)	619	400 mg (0,2,4 εβδομάδες) με MTX 200 mg ή 400 mg κάθε 2 εβδομάδες με MTX	Εκτίμηση για την αντιμετώπιση των σημείων και συμπτωμάτων και αναστολή της δομικής βλάβης. Κύριο τελικό σημείο: ACR 20 την Εβδομάδα 24.
C-EARLY (έως 52 εβδομάδες)	879	400 mg (0, 2, 4 εβδομάδες) με MTX 200 mg κάθε 2 εβδομάδες με MTX	Εκτίμηση για την αντιμετώπιση των σημείων και συμπτωμάτων και την αναστολή της δομικής βλάβης σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει DMARD στο παρελθόν. Κύριο καταληκτικό σημείο: αναλογία ασθενών με διατηρούμενη ύφεση* την Εβδομάδα 52.

mTSS: τροποποιημένη Ολική Βαθμολογία Sharp

* Η διατηρούμενη ύφεση την Εβδομάδα 52 ορίζεται ως DAS28[ESR] < 2,6 την Εβδομάδα 40 και την Εβδομάδα 52.

Σημεία και συμπτώματα

Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών RA-I και RA-II παρατίθενται στον Πίνακα 3. Στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη ανταπόκριση στην ACR 20 και στην ACR 50 επετεύχθη από την Εβδομάδα 1 και την Εβδομάδα 2, αντιστοίχως, και στις δύο κλινικές δοκιμές σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν μέχρι τις Εβδομάδες 52 (RA-I) και 24 (RA-II). Από τους 783 ασθενείς, που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά για να λάβουν δραστική θεραπεία στην RA-I, 508 ολοκλήρωσαν 52 εβδομάδες ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο θεραπείας και εισήχθησαν στην ανοικτή παράταση της μελέτης. Από αυτούς, 427 ολοκλήρωσαν 2 χρόνια ανοικτής παρακολούθησης και επομένως εκτέθηκαν συνολικά στο Cimzia επί 148 εβδομάδες συνολικά. Το παρατηρούμενο επίπεδο ανταπόκρισης ACR 20 στο συγκεκριμένο χρονικό σημείο ήταν 91%. Η μείωση (RA-I) από την Έναρξη στην DAS28 (ESR) επίσης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη ($p<0,001$) την Εβδομάδα 52 (RA-I) και την Εβδομάδα 24 (RA-II), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και διατηρήθηκε έως 2 έτη στην ανοικτή παράταση της κλινικής δοκιμής RA-I.

Πίνακας 3 Ανταπόκριση ACR στις κλινικές δοκιμές RA-I και RA-II

Ανταπόκριση	Μελέτη RA-I Συνδυασμός με μεθοτρεξάτη (24 και 52 εβδομάδες)		Μελέτη RA-II Συνδυασμός με μεθοτρεξάτη (24 εβδομάδες)	
	Εικονικό Φάρμακο + MTX N=199	Cimzia ^a 200 mg + MTX κάθε 2 εβδομάδες N=393	Εικονικό Φάρμακο + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX κάθε 2 εβδομάδες N=246
ACR 20				
Εβδομάδα 24	14%	59%**	9%	57%**
Εβδομάδα 52	13%	53%**	Δ/Ε	Δ/Ε
ACR 50				
Εβδομάδα 24	8%	37%**	3%	33%**
Εβδομάδα 52	8%	38%**	Δ/Ε	Δ/Ε
ACR 70				
Εβδομάδα 24	3%	21%**	1%	16%*
Εβδομάδα 52	4%	21%**	Δ/Ε	Δ/Ε
Μείζων Κλινική Ανταπόκριση ^a	1%	13%**		

Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου: * $p\leq 0,01$, ** $p<0,001$

^a. Μείζων κλινική ανταπόκριση ορίζεται ως επίτευξη ανταπόκρισης στην ACR 70 σε κάθε αξιολόγηση σε συνεχόμενο χρονικό διάστημα 6 μηνών

Οι τιμές Wald p αναφέρονται για τη σύγκριση μεταξύ των θεραπειών με χρήση της λογιστικής απόκλισης με τους παράγοντες για την θεραπεία και την περιοχή.

Η ποσοστιαία ανταπόκριση στηρίζεται στον αριθμό των ασθενών για τους οποίους υπάρχουν δεδομένα (n) στο συγκεκριμένο τελικό και χρονικό σημείο, που μπορεί να διαφέρουν από το N

Η μελέτη C-EARLY πέτυχε το πρωτεύον και τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της. Τα κυριότερα αποτελέσματα από τη μελέτη παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4: Μελέτη C-EARLY: ποσοστό ασθενών με διατηρούμενη ύφεση και διατηρούμενη χαμηλή ενεργότητα νόσου την Εβδομάδα 52

Ανταπόκριση	Εικονικό φάρμακο+MTX N = 213	Cimzia 200 mg + MTX N = 655
Διατηρούμενη ύφεση* (DAS28(ESR) <2,6 την Εβδομάδα 40 και την Εβδομάδα 52)	15,0 %	28,9%**
Διατηρούμενη χαμηλή ενεργότητα νόσου (DAS28(ESR) ≤3,2 την Εβδομάδα 40 και την Εβδομάδα 52)	28,6 %	43,8%**

*Κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης C-EARLY (έως την Εβδομάδα 52)

Ομάδα πλήρους ανάλυσης, καταλογισμός ασθενούς ως μη ανταποκρινόμενου σε περίπτωση ελλειπουσών τιμών.

**Cimzia+MTX έναντι εικονικού φαρμάκου+MTX: $p < 0,001$

Η τιμή p υπολογίστηκε μέσω ενός μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης με παράγοντες τη θεραπεία, τη γεωγραφική περιοχή και το χρόνο από τη διάγνωση της ΡΑ στην έναρξη της μελέτης (≤ 4 μήνες έναντι > 4 μήνες)

Οι ασθενείς της ομάδας που έλαβε Cimzia+MTX είχαν μεγαλύτερη μείωση, από την έναρξη της μελέτης, της DAS 28 (ESR) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο+MTX, η οποία παρατηρήθηκε ήδη από την Εβδομάδα 2 και συνεχίστηκε έως την Εβδομάδα 52 ($p < 0,001$ σε κάθε επίσκεψη). Οι αξιολογήσεις της ύφεσης (DAS28(ESR) <2,6), της κατάστασης ως προς τη Χαμηλή Ενεργότητα της Νόσου (DAS28(ESR) ≤3,2), της ACR50 και της ACR70 ανά επίσκεψη έδειξαν ότι η θεραπεία με Cimzia+MTX οδήγησε σε ταχύτερες και μεγαλύτερες ανταποκρίσεις από ό,τι η θεραπεία με εικονικό φάρμακο+MTX. Αυτά τα αποτελέσματα διατηρήθηκαν κατά τις 52 εβδομάδες της θεραπείας σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει DMARD στο παρελθόν.

Ανταπόκριση με βάση τα ακτινολογικά δεδομένα

Στην RA-I, η δομική αρθρική βλάβη αξιολογήθηκε ακτινολογικά και εκφράστηκε ως μεταβολή στο mTSS και τα συστατικά του, τη βαθμολογία διάβρωσης και στένωσης του μεσάρθριου χώρου (joint space narrowing, JSN) την Εβδομάδα 52, σε σύγκριση με την έναρξη. Οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia παρουσίασαν σημαντικά μειωμένη εξέλιξη στον ακτινολογικό έλεγχο, σε σύγκριση με τους ασθενείς, που έλαβαν εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24 και την Εβδομάδα 52 (βλ. Πίνακα 5). Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, το 52% των ασθενών δεν παρουσίασαν εξέλιξη στον ακτινολογικό έλεγχο (mTSS ≤0,0) την Εβδομάδα 52 σε σύγκριση με 69% στην ομάδα θεραπείας Cimzia 200 mg.

Πίνακας 5 Μεταβολές στους 12 μήνες στη Μελέτη RA-I

	Εικονικό Φάρμακο + MTX N=199 Μέση Τιμή (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N=393 Μέση Τιμή (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Εικονικό Φάρμακο + MTX Μέση Διαφορά
mTSS			
Εβδομάδα 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Βαθμολογία Διάβρωσης			
Εβδομάδα 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
JSN			
Εβδομάδα 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

Οι τιμές p ήταν $< 0,001$ τόσο για τη βαθμολογία mTSS και τη βαθμολογία διάβρωσης και $\leq 0,01$ για τη βαθμολογία JSN. Η ANCOVA αντιστοιχίστηκε με την βαθμολογημένη μεταβολή από την έναρξη για κάθε παράμετρο με την περιοχή και τη θεραπεία ως παράγοντες και την βαθμολογία έναρξης ως συμμεταβλητή.

Από τους 783 ασθενείς, που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά για να λάβουν δραστική θεραπεία στην RA-I, 508 ολοκλήρωσαν 52 εβδομάδες ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο θεραπείας και εισήχθησαν στην

ανοικτή μελέτη επέκτασης. Η διατηρούμενη αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης αποδείχθηκε σε υποσύνολο 449 από τους ασθενείς αυτούς, οι οποίοι ολοκλήρωσαν τουλάχιστον 2 χρόνια θεραπείας με το Cimzia (RA-I και ανοικτή επέκταση της μελέτης), και υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα στο χρονικό σημείο των 2 ετών

Στη μελέτη C-EARLY, ο συνδυασμός Cimzia+MTX ανέστειλε την εξέλιξη με βάση τα ακτινολογικά δεδομένα σε σύγκριση με το συνδυασμό εικονικού φαρμάκου+MTX την Εβδομάδα 52 (βλ. Πίνακα 6). Στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο+MTX, το 49,7% των ασθενών δεν εμφάνισαν εξέλιξη με βάση τα ακτινολογικά δεδομένα (μεταβολή mTSS $\leq 0,5$) την Εβδομάδα 52 σε σύγκριση με το 70,3% στην ομάδα που έλαβε Cimzia+MTX ($p<0,001$).

Πίνακας 6 Μεταβολή με βάση τα ακτινολογικά δεδομένα την Εβδομάδα 52 στη μελέτη C-EARLY

	Εικονικό φάρμακο + MTX N = 163 Μέση τιμή (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Μέση τιμή (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Εικονικό φάρμακο + MTX Διαφορά*
mTSS Εβδομάδα 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Βαθμολογία διάβρωσης Εβδομάδα 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
Βαθμολογία JSN Εβδομάδα 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Σύνολο ακτινολογικών δεδομένων με γραμμική παρέκταση.

* Σημειακή εκτίμηση της μεταβολής κατά Hodges-Lehmann και 95% ασυμπτωτικό (Moses) διάστημα εμπιστοσύνης.

**Cimzia+MTX έναντι εικονικού φαρμάκου+MTX $p<0,001$. Η τιμή p υπολογίστηκε μέσω ενός μοντέλου ANCOVA στις διατάξεις (ranks) με παράγοντες τη θεραπεία, τη γεωγραφική περιοχή και τον χρόνο από τη διάγνωση της PA στην έναρξη της μελέτης (≤ 4 μήνες έναντι >4 μήνες) και συμμεταβλητή τη διάταξη στην έναρξη της μελέτης.

Ανταπόκριση όσον αφορά τη Φυσική Λειτουργία και τα σχετικά με την υγεία αποτελέσματα

Στις Μελέτες RA-I και RA-II, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Cimzia ανέφεραν σημαντικές βελτιώσεις στη φυσική λειτουργία με βάση την αξιολόγηση του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης Υγείας – Δείκτης Αναπηρίας (Health Assessment Questionnaire – Disability Index, HAQ-DI) και στην κόπωση (κούραση) όπως αναφέρεται με βάση την Κλίμακα Αξιολόγησης της Κοπώσεως (Fatigue Assessment Scale, FAS) από την Εβδομάδα 1 μέχρι το τέλος των μελετών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Και στις δύο κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Cimzia ανέφεραν σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις στις Περιλήψεις των Συστατικών Φυσικής και Ψυχικής Λειτουργικότητας της SF-36 και σε όλες τις βαθμολογίες τομέων. Οι βελτιώσεις στη φυσική λειτουργία και την HRQoL διατηρήθηκαν μέχρι 2 χρόνια στην ανοικτή μελέτη παράτασης της RA-I. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Cimzia ανέφεραν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην Έρευνα Παραγωγικότητας στην Εργασία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Στη μελέτη C-EARLY, οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia+MTX ανέφεραν σημαντικές βελτιώσεις στο άλγος την Εβδομάδα 52 σε σχέση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου+MTX σύμφωνα με την κλίμακα Αξιολόγησης του Άλγους στην Αρθρίτιδα από τον Ασθενή (PAAP) – 48,5 έναντι – 44,0 (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων) ($p<0,05$).

Κλινική δοκιμή DoseFlex:

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια 2 δοσολογικών σχημάτων (200 mg κάθε 2 εβδομάδες και 400 mg κάθε 4 εβδομάδες) του Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου αξιολογήθηκαν σε μία κλινική δοκιμή που περιελάμβανε μία διάρκεια 18 εβδομάδων προκαταρκτική περίοδο ανοικτής χορήγησης, και μία διάρκειας 16 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο

περίοδο σε ενήλικες ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα που διαγνώστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του ACR, οι οποίοι παρουσίαζαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη.

Οι ασθενείς έλαβαν δόσεις φόρτισης Cimzia 400 mg τις εβδομάδες 0, 2, και 4, ακολουθούμενες από Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου ανοικτής χορήγησης. Οι ασθενείς που παρουσίασαν ανταπόκριση (επίτευξη ACR 20) την εβδομάδα 16 τυχαιοποιήθηκαν την εβδομάδα 18 σε λήψη Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, Cimzia 400 mg κάθε 4 εβδομάδες, ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη για 16 επιπλέον εβδομάδες (συνολική διάρκεια δοκιμής: 34 εβδομάδες). Οι 3 αυτές ομάδες ήταν καλά ισορροπημένες όσον αφορά την κλινική ανταπόκριση μετά από την ενεργή προκαταρκτική περίοδο (ACR 20: 83-84% την εβδομάδα 18).

Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση ACR 20 την εβδομάδα 34. Τα αποτελέσματα της εβδομάδας 34 παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Και τα δύο δοσολογικά σχήματα του Cimzia επέδειξαν παρατεταμένη κλινική ανταπόκριση και ήταν στατιστικά σημαντικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 34. Το τελικό σημείο της ACR 20 επετεύχθη τόσο για το σχήμα του Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, όσο και για το σχήμα των 400 mg κάθε 4 εβδομάδες.

Πίνακας 7 Ανταπόκριση κατά ACR στην κλινική δοκιμή DoseFlex την εβδομάδα 34

Θεραπευτικό σχήμα, εβδομάδες 0 έως 16	Cimzia 400 mg + MTX τις εβδομάδες 0, 2 και 4, ακολουθούμενο από Cimzia 200 mg + MTX κάθε 2 εβδομάδες		
Τυχαιοποιημένο, διπλά τυφλό θεραπευτικό σχήμα, εβδομάδες 18 έως 34	Εικονικό φάρμακο + MTX N=69	Cimzia 200 mg + MTX κάθε 2 εβδομάδες N=70	Cimzia 400 mg + MTX κάθε 4 εβδομάδες N=69
ACR 20 Τιμή p*	45% N/A	67% 0,009	65% 0,017
ACR 50 Τιμή p*	30% N/A	50% 0,020	52% 0,010
ACR 70 Τιμή p*	16% N/A	30% 0,052	38% 0,005

N/A: Δεν εφαρμόζεται

*Οι τιμές p κατά Wald για τις συγκρίσεις του Cimzia 200 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου και του Cimzia 400 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου υπολογίστηκαν με τη βοήθεια ενός μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης με παράγοντες για τη θεραπεία.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (υποπληθυσμοί με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα)

AS001

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Cimzia αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (AS001) σε 325 ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών με ενεργό αξονική σπονδυλαρθρίτιδα στην ενήλικη ζωή για τουλάχιστον 3 μήνες όπως ορίζεται με βάση τα Κριτήρια Ταξινόμησης της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας της Διεθνούς Εταιρείας Αξιολόγησης της Σπονδυλαρθρίτιδας (ASAS). Στον συνολικό πληθυσμό με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα περιλαμβάνονταν υποπληθυσμοί με και χωρίς (αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα [nr-axSpA]) ακτινογραφικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (ΑΣ) (γνωστής επίσης ως αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας με ακτινογραφικά ευρήματα). Οι ασθενείς είχαν ενεργό νόσο όπως ορίζεται από Δείκτη Δραστηριότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας Bath (BASDAI) ≥ 4 , ραχιαίο άλγος ≥ 4 σε μία Αριθμητική Κλίμακα Αξιολόγησης (NRS) από 0 έως 10 μονάδες και αυξημένα επίπεδα CRP ή τρέχοντα ευρήματα ιερολαγονίτιδας στη Μαγνητική Τομογραφία (MRI). Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν παρουσιάσει δυσανεξία ή ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον ένα ΜΣΑΦ. Συνολικά, το 16% των ασθενών είχαν εκτεθεί παλαιότερα σε ανταγωνιστές του TNF. Οι ασθενείς έλαβαν αρχικά δόση φόρτισης, Cimzia 400 mg τις Εβδομάδες 0, 2 και 4 (και

στα δύο σκέλη της θεραπείας) ή εικονικό φάρμακο ακολουθούμενη από είτε 200 mg Cimzia κάθε 2 εβδομάδες, είτε 400 mg Cimzia κάθε 4 εβδομάδες, ή εικονικό φάρμακο. Το 87,7% των ασθενών λάμβαναν ταυτόχρονα ΜΣΑΦ. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό ανταπόκρισης ASAS20 κατά την Εβδομάδα 12. Την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο διπλά-τυφλή περίοδο 24 εβδομάδων της μελέτης ακολούθησε μια τυφλή ως προς την δόση περίοδος 24 εβδομάδων και μία ανοικτή περίοδος 156 εβδομάδων. Η μέγιστη διάρκεια της μελέτης ήταν 204 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν Cimzia τόσο κατά την τυφλή ως προς την δόση περίοδο όσο και κατά την ανοικτή περίοδο παρακολούθησης. Συνολικά 199 ασθενείς (61,2% των τυχαιοποιημένων ασθενών) ολοκλήρωσαν την μελέτη έως την εβδομάδα 204.

Κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας

Στην κλινική μελέτη AS001, ανταποκρίσεις ASAS20 την Εβδομάδα 12 επιτεύχθηκαν από το 58% των ασθενών που έλαβαν Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες και από το 64% των ασθενών που έλαβαν Cimzia 400 mg κάθε 4 εβδομάδες σε σύγκριση με το 38% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,01$). Στον συνολικό πληθυσμό, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν ανταπόκριση ASAS20 ήταν κλινικά σημαντικό και σημαντικά υψηλότερο για τις ομάδες θεραπείας που έλαβαν Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες και Cimzia 400 mg κάθε 4 εβδομάδες σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε κάθε επίσκεψη από την Εβδομάδα 1 έως την Εβδομάδα 24 ($p \leq 0,001$ σε κάθε επίσκεψη). Τις Εβδομάδες 12 και 24, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν ανταπόκριση ASAS40 ήταν μεγαλύτερο στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με Cimzia έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Παρόμοια αποτελέσματα επιτεύχθηκαν και στους υποπληθυσμούς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα. Στις γυναίκες οι διαφορές στις ανταποκρίσεις ASAS20 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο δεν ήταν στατιστικά σημαντικές μετά το χρονικό σημείο των 12 εβδομάδων.

Οι βελτιώσεις στην ASAS 5/6, στη Μερική ύφεση και στο BASDAI-50 ήταν στατιστικά σημαντικές την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 24 και διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 48 στον συνολικό πληθυσμό καθώς και στους υποπληθυσμούς. Οι κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας από την κλινική μελέτη AS001 παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

Για τους ασθενείς που παρέμειναν στην μελέτη οι βελτιώσεις σε όλες τις κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας που προαναφέρθηκαν διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 204 τόσο για τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης αλλά και για τους υποπληθυσμούς.

Πίνακας 8 **Κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας στην κλινική μελέτη AS001 (ποσοστό ασθενών)**

Παράμετροι	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα		Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα		Συνολικός πληθυσμός αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας	
	Εικονικό φάρμακο N=57	Cimzia όλα τα δοσολογικά σχήματα ^(a) N=121	Εικονικό φάρμακο N=50	Cimzia όλα τα δοσολογικά σχήματα ^(a) N=97	Εικονικό φάρμακο N=107	Cimzia όλα τα δοσολογικά σχήματα ^(a) N=218
ASAS20^(β,γ)						
Εβδομάδα 12	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
Εβδομάδα 24	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40^(γ,δ)						
Εβδομάδα 12	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
Εβδομάδα 24	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(γ,δ)						
Εβδομάδα 12	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
Εβδομάδα 24	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**

Παράμετροι	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα		Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα		Συνολικός πληθυσμός αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας	
	Εικονικό φάρμακο N=57	Cimzia όλα τα δοσολογικά σχήματα ^(α) N=121	Εικονικό φάρμακο N=50	Cimzia όλα τα δοσολογικά σχήματα ^(α) N=97	Εικονικό φάρμακο N=107	Cimzia όλα τα δοσολογικά σχήματα ^(α) N=218
Μερική ύφεση^(γ,δ)						
Εβδομάδα 12	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
Εβδομάδα 24	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI 50^(γ,δ)						
Εβδομάδα 12	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
Εβδομάδα 24	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

^(α) Όλο το δοσολογικό σχήμα του Cimzia = δεδομένα από το Cimzia 200 mg χορηγούμενο κάθε 2 εβδομάδες μετά από δόση εφόδου 400 mg τις Εβδομάδες 0, 2 και 4 συν Cimzia 400 mg χορηγούμενο κάθε 4 εβδομάδες μετά από δόση εφόδου 400 mg τις Εβδομάδες 0, 2 και 4

^(β) Τα αποτελέσματα προέρχονται από την τυχαιοποιημένη ομάδα

^(γ) Οι τιμές p κατά Wald αναφέρονται για τη σύγκριση των θεραπειών με χρήση λογιστικής παλινδρόμησης με παράγοντες για τη θεραπεία και την περιοχή.

^(δ) Ομάδα Πλήρους Ανάλυσης

NA = Μη διαθέσιμο

*p ≤ 0,05, Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου

**p < 0,001, Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου

Κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης

Η κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης αξιολογήθηκε κατά την διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο της μελέτης σύμφωνα με τον δείκτη BASMI σε αρκετά χρονικά σημεία που συμπεριλαμβάνουν την έναρξη της μελέτης, την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 24. Κλινικά σημαντικές και στατιστικά σημαντικές διαφορές στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Cimzia σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο καταδείχτηκαν σε κάθε επίσκεψη μετά την έναρξη της μελέτης. Η διαφορά από το εικονικό φάρμακο έτεινε να είναι μεγαλύτερη στον υποπληθυσμό με nr-axSpA σε σχέση με τον υποπληθυσμό με AS, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στη μικρότερης χρονικής διάρκειας δομική βλάβη στους ασθενείς με nr-axSpA. Η βελτίωση στο δείκτη BASMI (γραμμική κλίμακα) που επιτεύχθηκε την Εβδομάδα 24 διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 204 για τους ασθενείς που παρέμειναν στη μελέτη.

Ανταπόκριση σωματικής λειτουργικότητας και εκβάσεις που σχετίζονται με την υγεία

Στην κλινική μελέτη AS001, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Cimzia ανέφεραν σημαντική βελτίωση στη σωματική λειτουργικότητα όπως αξιολογήθηκε μέσω του δείκτη BASFI και στο άλγος όπως αξιολογήθηκε μέσω των κλιμάκων Συνολικής και Νυχτερινής Οσφυαλγίας NRS σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Cimzia ανέφεραν σημαντική βελτίωση στην κούραση (κόπωση) όπως αξιολογήθηκε μέσω της βαθμολογίας στο BASDAI-στοιχείο κόπωσης, καθώς και στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία όπως μετρήθηκε μέσω της βαθμολογίας στο ερωτηματολόγιο QoL για την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ASQoL) και της βαθμολογίας στη Σύνοψη της Σωματικής και Ψυχικής συνιστώσας, αλλά και σε όλα τα πεδία του SF-36 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Cimzia ανέφεραν σημαντική βελτίωση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στη σχετιζόμενη με την αξονική σπονδυλαρθρίτιδα παραγωγικότητα στην εργασία και στο σπίτι, όπως αναφέρθηκε από την Έρευνα της Παραγωγικότητας στην Εργασία. Οι βελτιώσεις που προαναφέρθηκαν διατηρήθηκαν σε μεγάλο βαθμό έως την Εβδομάδα 204 για τους ασθενείς που παρέμειναν στην μελέτη..

Αναστολή της φλεγμονής στη Μαγνητική Τομογραφία (MRI)

Σε μία υπομελέτη απεικόνισης στην οποία συμπεριλήφθηκαν 153 ασθενείς, τα σημεία της φλεγμονής αξιολογήθηκαν με MRI την εβδομάδα 12 και εκφράστηκαν ως μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στη βαθμολογία SPARCC (Καναδική Ερευνητική Κοινοπραξία για τη Σπονδυλαρθρίτιδα) για τις

ιερολαγόνιες αρθρώσεις και στην τροποποιημένη κατά Berlin βαθμολογία ASspMRI-a για τη σπονδυλική στήλη. Την Εβδομάδα 12, σημαντική αναστολή των σημείων της φλεγμονής και στις δύο ιερολαγόνιες αρθρώσεις και στη σπονδυλική στήλη παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν Cimzia (όλες οι δοσολογικές ομάδες), στον συνολικό πληθυσμό με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα καθώς επίσης και στους υποπληθυσμούς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα. Για τους ασθενείς που παρέμειναν στην μελέτη και είχαν μετρήσεις κατά την έναρξη της μελέτης και την Εβδομάδα 204, η αναστολή των σημείων της φλεγμονής στην ιερολαγόνιο άρθρωση (n=72) και στην σπονδυλική στήλη (n=82) διατηρήθηκε σε μεγάλο βαθμό έως την εβδομάδα 204 στο συνολικό πληθυσμό με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα καθώς επίσης και στους υποπληθυσμούς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα.

C-OPTIMISE

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μείωσης της δόσης και της απόσυρσης της θεραπείας σε ασθενείς με διατηρούμενη ύφεση αξιολογήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18-45 ετών) με πρώιμη ενεργό axSpA (διάρκεια συμπτωμάτων μικρότερη των 5 ετών), βαθμολογία ASDAS $\geq 2,1$ (και παρόμοια κριτήρια ένταξης της νόσου με τη μελέτη AS001), και οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον 2 ΜΣΑΦ ή δυσανεξία σε ή αντένδειξη για ΜΣΑΦ. Οι ασθενείς περιελάμβαναν τους υποπληθυσμούς AS και nr-axSpA της axSpA, και εγγράφηκαν σε μία ανοιχτή περίοδο εισαγωγικής θεραπείας 48 εβδομάδων (Μέρος Α), κατά τη διάρκεια της οποίας έλαβαν όλοι 3 δόσεις εφόδου Cimzia 400 mg στις Εβδομάδες 0, 2 και 4, ακολουθούμενες από Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες από την Εβδομάδα 6 έως την Εβδομάδα 46.

Οι ασθενείς που πέτυχαν διατηρούμενη ύφεση (η οποία ορίζεται ως ανενεργή νόσος [ASDAS < 1,3] σε περίοδο τουλάχιστον 12 εβδομάδων) και παρέμειναν σε ύφεση την εβδομάδα 48, τυχαιοποιήθηκαν στο Μέρος Β και έλαβαν είτε Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες (N=104), Cimzia 200 mg κάθε 4 εβδομάδες (μείωση της δόσης, N=105), είτε εικονικό φάρμακο (απόσυρση της θεραπείας, N=104) για 48 εβδομάδες.

Η κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών που δεν εμφάνισε έξαρση κατά τη διάρκεια του Μέρους Β.

Οι ασθενείς που εμφάνισαν έξαρση στο Μέρος Β, δηλ. είχαν ASDAS $\geq 2,1$ σε 2 διαδοχικές επισκέψεις ή ASDAS > 3,5 σε οποιαδήποτε επίσκεψη κατά τη διάρκεια του Μέρους Β, έλαβαν θεραπεία διάσωσης Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες για τουλάχιστον 12 εβδομάδες (με δόση εφόδου Cimzia 400 mg την Εβδομάδα 0, 2 και 4 στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο).

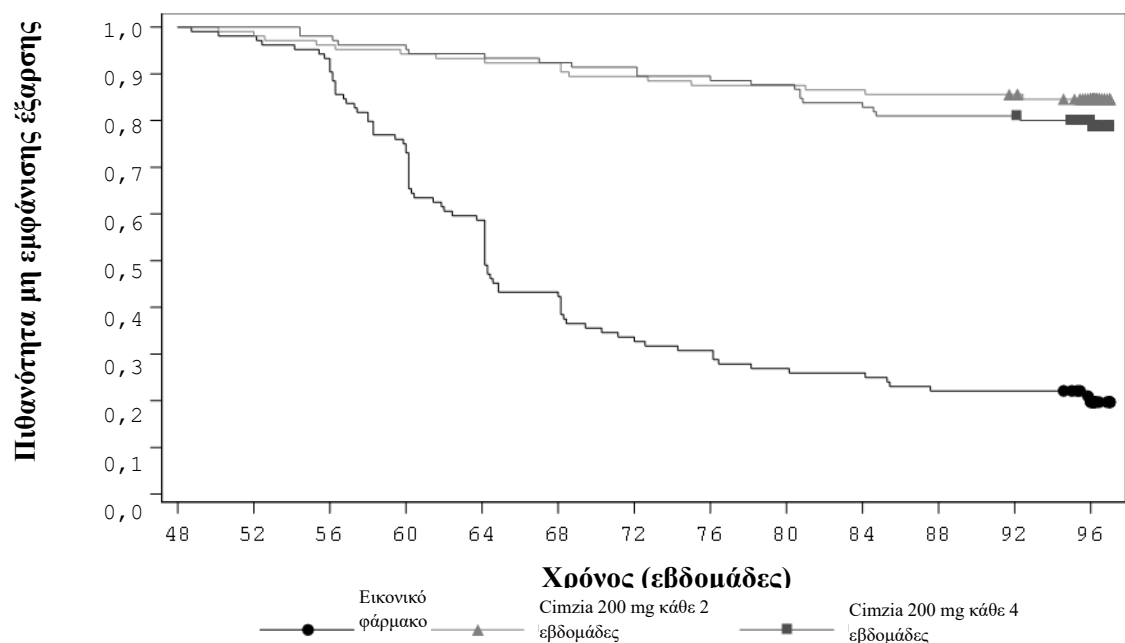
Κλινική ανταπόκριση

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε διατηρούμενη ύφεση στην Εβδομάδα 48 στο Μέρος Α ήταν 43,9% για το συνολικό πληθυσμό axSpA, και ήταν παρόμοιο στους υποπληθυσμούς nr-axSpA (45,3%) και AS (42,8%).

Μεταξύ των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στο Μέρος Β (N=313), ένα στατιστικά σημαντικό (p < 0,001, NRI) μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών δεν εμφάνισε έξαρση κατά τη συνέχιση της θεραπείας με Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες (83,7%) ή Cimzia 200 mg κάθε 4 εβδομάδες (79,0%) συγκριτικά με την απόσυρση της θεραπείας (20,2%).

Η διαφορά στον χρόνο έως την έξαρση ανάμεσα στην ομάδα απόσυρσης της θεραπείας και οποιαδήποτε από τις ομάδες θεραπείας με Cimzia, ήταν στατιστικά σημαντική (p < 0,001 για κάθε σύγκριση) και κλινικά ουσιαστική. Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, οι εξάρσεις άρχισαν περίπου 8 εβδομάδες μετά από την απόσυρση του Cimzia, με την πλειοψηφία των εξάρσεων να παρατηρούνται σε διάστημα 24 εβδομάδων από την απόσυρση της θεραπείας (Εικόνα 1).

Εικόνα 1 Καμπύλη Kaplan-Meier του χρόνου έως την έξαρση



Χρησιμοποιήθηκε καταλογισμός τιμών μη ανταποκριθέντων ασθενών (NRI). Τα αποτελέσματα αφορούν το τυχαιοποιημένο σύνολο. Σημείωση: Ο χρόνος έως την έξαρση ορίστηκε ως ο χρόνος από την ημερομηνία της τυχαιοποίησης έως την ημερομηνία της έξαρσης. Για τους συμμετέχοντες της μελέτης που δεν εμφάνισαν έξαρση, ο χρόνος έως την έξαρση περικόπηκε στην ημερομηνία της Επίσκεψης την Εβδομάδα 96. Το διάγραμμα Kaplan-Meier συντμήθηκε στις 97 εβδομάδες όταν το <5% των συμμετεχόντων εξακολουθούσε να συμμετέχει στη μελέτη.

Τα αποτελέσματα για το Μέρος Β παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9 Διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης στο Μέρος Β στην Εβδομάδα 96

Τελικά σημεία	Εικονικό φάρμακο (απόσυρση θεραπείας) N=104	CIMZIA 200 mg κάθε 2 εβδομάδες N=104	CIMZIA 200 mg κάθε 4 εβδομάδες N=105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Έναρξη Μέρους Β (Εβδομάδα 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
Εβδομάδα 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Έναρξη Μέρους Β (Εβδομάδα 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
Εβδομάδα 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
Μεταβολή BASDAI από την έναρξη του Μέρους Β (Εβδομάδα 48), μέσος όρος LS (SE)²			
Εβδομάδα 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
Μεταβολή ASDAS από την έναρξη του Μέρους Β (Εβδομάδα 48), μέσος όρος LS (SE)²			
Εβδομάδα 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Χρησιμοποιήθηκε καταλογισμός τιμών μη ανταποκριθέντων ασθενών (NRI). Τα αποτελέσματα αφορούν το τυχαιοποιημένο σύνολο.

² Χρησιμοποιήθηκε μικτό μοντέλο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (MMRM). Τα αποτελέσματα αφορούν το τυχαιοποιημένο σύνολο. ASDAS-MI = Βαθμολογία Δραστηριότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας-Μείζων Βελτίωση, ASAS: Αξιολόγηση της Διεθνούς Εταιρείας Σπονδυλαρθρίτιδας, ASAS40= κριτήρια ανταπόκρισης ASAS40%, SE = τυπικό σφάλμα. Σημείωση: Η μείζων βαθμολογία ASDAS ορίζεται ως μείωση από την Έναρξη $\geq 2,0$.

Σημείωση: Η Έναρξη του Μέρους Α χρησιμοποιήθηκε ως σημείο αναφοράς για τον ορισμό των μεταβλητών της κλινικής βελτίωσης ASDAS και των μεταβλητών ASAS

* Ονομαστικό $p < 0,001$, CIMZIA έναντι εικονικού φαρμάκου

Αναστολή της φλεγμονής στη Μαγνητική Τομογραφία (MRI)

Στο Μέρος Β, τα σημεία της φλεγμονής αξιολογήθηκαν με MRI στην Εβδομάδα 48 και στην Εβδομάδα 96 και εκφράστηκαν ως μεταβολή από την έναρξη στη βαθμολογία SIJ SPARCC και ASSpiMRI-a στις τροποποιήσεις Berlin. Οι ασθενείς που βρίσκονταν σε διατηρούμενη ύφεση την Εβδομάδα 48 δεν είχαν καθόλου ή είχαν πολύ χαμηλή βαθμολογία φλεγμονής, και δεν παρατηρήθηκε καμία ουσιαστική αύξηση στη φλεγμονή την Εβδομάδα 96 ανεξάρτητα από την ομάδα θεραπείας τους.

Επαναθεραπεία σε ασθενείς που εμφανίζουν έξαρση

Στο Μέρος Β, το 70% (73/104) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, το 14% (15/105) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Cimzia 200 mg κάθε 4 εβδομάδες και το 6,7% (7/104) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες εμφάνισε έξαρση και στη συνέχεια έλαβε θεραπεία με Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες.

Από τους 15 ασθενείς που εμφάνισαν έξαρση στην ομάδα που ανατέθηκε σε Cimzia 200 mg κάθε 4 εβδομάδες, όλοι οι ασθενείς συμπλήρωσαν 12 εβδομάδες θεραπείας διάσωσης με Cimzia και είχαν διαθέσιμα δεδομένα ASDAS, εκ των οποίων οι 12 (80%) είχαν χαμηλή βαθμολογία ASDAS ή ανενεργό νόσο (δηλ. όλοι είχαν βαθμολογία ASDAS $< 2,1$) μετά από 12 εβδομάδες από την επανέναρξη της ανοιχτής θεραπείας.

Από τους 73 ασθενείς που εμφάνισαν έξαρση στην ομάδα που ανατέθηκε στην απόσυρση της θεραπείας, οι 71 ασθενείς συμπλήρωσαν 12 εβδομάδες θεραπείας διάσωσης με Cimzia και είχαν διαθέσιμα δεδομένα ASDAS, εκ των οποίων οι 64 (90%) είχαν χαμηλή βαθμολογία ASDAS ή ανενεργό νόσο (δηλ. όλοι είχαν βαθμολογία ASDAS $< 2,1$) μετά από 12 εβδομάδες από την επανέναρξη της ανοιχτής θεραπείας.

Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης C-OPTIMISE, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης σε ασθενείς με διατηρούμενη ύφεση μετά από ένα έτος θεραπείας με Cimzia (βλ. παράγραφο 4.2). Η απόσυρση της θεραπείας με Cimzia σχετίστηκε με υψηλό κίνδυνο έξαρσης.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα (nr-axSpA)

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Cimzia αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων (AS0006), σε 317 ασθενείς ≥ 18 ετών που έπασχαν από αξονική σπονδυλαρθρίτιδα που εμφανίστηκε στην ενήλικη ζωή και οσφυαλγία για τουλάχιστον 12 μήνες. Οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν τα κριτήρια ASAS για nr-axSpA (μη συμπεριλαμβανομένου του οικογενειακού ιστορικού και της καλής ανταπόκρισης σε ΜΣΑΦ), και είχαν αντικειμενικά σημεία φλεγμονής όπως διαπιστώνεται μέσω των επιπέδων C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) άνω του ανώτατου φυσιολογικού ορίου ή/και ιερολαγονίτιδας στη μαγνητική τομογραφία (MRI), ενδεικτική φλεγμονώδους νόσου [θετική CRP ($> \text{ULN}$) ή/και θετική MRI], αλλά χωρίς σαφή ακτινογραφικά ευρήματα δομικής βλάβης των ιερολαγονίων αρθρώσεων. Οι ασθενείς είχαν ενεργό νόσο, όπως ορίζεται από Δείκτη Δραστηριότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας Bath (BASDAI) ≥ 4 και ραχιαίο άλγος ≥ 4 σε μία Αριθμητική Κλίμακα Αξιολόγησης (NRS) από 0 έως 10 μονάδες. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν παρουσιάσει δυσανεξία ή ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον δύο ΜΣΑΦ. Οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή δόση εφόδου Cimzia 400 mg τις εβδομάδες 0, 2 και 4, ακολουθούμενη από 200 mg Cimzia κάθε 2 εβδομάδες. Η χρήση και η προσαρμογή δόσης φαρμακευτικής αγωγής βάσει προτύπου περίθαλψης (SC) (π.χ. ΜΣΑΦ, DMARD, κορτικοστεροειδή, αναλγητικά) επιτρέπονταν οποιαδήποτε στιγμή. Η κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν η ανταπόκριση ως προς τον δείκτη ASDAS-MI (Μείζων Βελτίωση της Βαθμολογίας Δραστηριότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας) την Εβδομάδα 52. Η ανταπόκριση ως προς τον δείκτη ASDAS-MI ορίστηκε ως μείωση του δείκτη ASDAS (βελτίωση) $\geq 2,0$ αναφορικά με την έναρξη ή ως επίτευξη της χαμηλότερης δυνατής βαθμολογίας. Το Κριτήριο Ταξινόμησης ASAS 40 ήταν δευτερεύον τελικό σημείο.

Κατά την αρχική αξιολόγηση, το 37% και 41% των ασθενών είχαν υψηλή δραστηριότητα νόσου (ASDAS $\geq 2,1$, $\leq 3,5$) και το 62% και 58% των ασθενών είχαν πολύ υψηλή δραστηριότητα νόσου (ASDAS $> 3,5$) στις ομάδες CIMZIA και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Κλινική ανταπόκριση

Η μελέτη AS0006, που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς χωρίς ακτινολογικά σημεία φλεγμονής στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις, επιβεβαίωσε την επίδραση που είχε προηγούμενα αποδειχθεί σε αυτήν την υπο-ομάδα της μελέτης AS001.

Την Εβδομάδα 52, ένα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν Cimzia πέτυχε ανταπόκριση ως προς τον δείκτη ASDAS-MI, συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia είχαν, επίσης, βελτίωση, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, σε πολλαπλά συστατικά της δραστηριότητας της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της CRP. Τόσο την Εβδομάδα 12 όσο και την Εβδομάδα 52, οι ανταποκρίσεις ως προς το Κριτήριο Ταξινόμησης ASAS 40 ήταν σημαντικά μεγαλύτερες απ' ό,τι με εικονικό φάρμακο. Τα κύρια αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10 Ανταποκρίσεις ως προς ASDAS-MI και ASAS 40 στη μελέτη AS0006 (ποσοστό ασθενών)

Παράμετροι	Εικονικό φάρμακο N= 158	Cimzia ^a 200 mg κάθε 2 εβδομάδες N= 159
ASDAS-MI Εβδομάδα 52	7%	47%*
ASAS 40 Εβδομάδα 12	11%	48%*
Εβδομάδα 52	16%	57%*

^aΤο Cimzia χορηγούνταν κάθε 2 εβδομάδες, αφού προηγήθηκε δόση εφόδου 400 mg τις Εβδομάδες 0, 2 και 4

* $p < 0,001$

Όλα τα ποσοστά αντιστοιχούν στην αναλογία ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην ομάδα πλήρους ανάλυσης.

Την Εβδομάδα 52, το ποσοστό ασθενών που πέτυχαν ανενεργή νόσο κατά ASDAS (ASDAS $< 1,3$) ήταν 36,4% στην ομάδα Cimzia συγκριτικά με 11,8% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Την Εβδομάδα 52, οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia έδειξαν κλινικά σημαντική βελτίωση του δείκτη MASES συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (μέση μεταβολή LS από την έναρξη -2,4, -0,2 αντίστοιχα).

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Cimzia αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή (PsA001) σε 409 ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών, οι οποίοι έπασχαν από ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα, που εμφανίστηκε στην ενήλικη ζωή, για τουλάχιστον 6 μήνες σύμφωνα με τα Κριτήρια Ταξινόμησης της Ψωριασικής Αρθρίτιδας (CASPAR). Οι ασθενείς είχαν οίδημα και άλγος σε ≥ 3 αρθρώσεις και αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνών οξείας φάσης. Επίσης, οι ασθενείς είχαν ενεργές ψωριασικές βλάβες στο δέρμα ή τεκμηριωμένο ιστορικό ψωρίασης και αποτυχία στη θεραπεία με 1 ή περισσότερα DMARD. Επιτρεπόταν η προηγούμενη θεραπεία με έναν αναστολέα του TNF και το 20% των ασθενών είχαν εκτεθεί σε αναστολείς του TNF στο παρελθόν. Οι ασθενείς έλαβαν δόση φόρτισης Cimzia 400 mg τις Εβδομάδες 0, 2 και 4 (και στις δύο ομάδες θεραπείας) ή εικονικό φάρμακο ακολουθούμενο από Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, ή 400 mg κάθε 4 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο κάθε 2 εβδομάδες. Τα ποσοστά των ασθενών που ελάμβαναν παράλληλα ΜΣΑΦ και συμβατικά DMARD ήταν 72,6% και 70,2% αντίστοιχα. Τα δύο κύρια τελικά σημεία ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR20 την Εβδομάδα 12 και η μεταβολή της τροποποιημένης Συνολικής Βαθμολογίας Sharp (mTSS) από την έναρξη έως την Εβδομάδα 24. Η αποτελεσματικότητα και η

ασφάλεια του Cimzia σε ασθενείς με PsA, των οποίων τα προεξάρχοντα συμπτώματα ήταν ιερολαγονίτιδα ή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, δεν αναλύθηκαν ξεχωριστά. Την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο διπλά-τυφλή περίοδο 24 εβδομάδων της μελέτης ακολούθησε μια τυφλή ως προς την δόση περίοδος 24 εβδομάδων και μία ανοικτή περίοδος 168 εβδομάδων. Η μέγιστη διάρκεια της μελέτης ήταν 216 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν Cimzia τόσο κατά την τυφλή ως προς την δόση περίοδο όσο και κατά την ανοικτή περίοδο παρακολούθησης. Συνολικά 264 ασθενείς (64,5%) ολοκλήρωσαν την μελέτη έως την εβδομάδα 216.

Ανταπόκριση ACR

Οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης ACR 20 την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p<0,001$). Το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση ACR 20 ήταν κλινικά σημαντικό για τις ομάδες θεραπείας με Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες και Cimzia 400 mg κάθε 4 εβδομάδες σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε κάθε επίσκεψη μετά την έναρξη έως την Εβδομάδα 24 (ονομαστική τιμή $p\leq 0,001$ σε κάθε επίσκεψη). Οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia παρουσίασαν σημαντικές βελτιώσεις στα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 50 και 70. Τις εβδομάδες 12 και 24 παρατηρήθηκαν βελτιώσεις σε παραμέτρους της περιφερικής δραστηριότητας που είναι χαρακτηριστικές της ψωριασικής αρθρίτιδας (π.χ. αριθμός οίδηματωδών αρθρώσεων, αριθμός επώδυνων/ευαίσθητων αρθρώσεων, δακτυλίτιδα και ενθεσίτιδα) στους ασθενείς που έλαβαν Cimzia (ονομαστική τιμή $p<0,01$).

Οι κύριες εκβάσεις ως προς την αποτελεσματικότητα από την κλινική δοκιμή PsA001 παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11 Κύριες εκβάσεις ως προς την αποτελεσματικότητα από την κλινική δοκιμή PsA001 (ποσοστά ασθενών)

Ανταπόκριση	Εικονικό Φάρμακο N=136	Cimzia ^(a) 200 mg Q2W N=138	Cimzia ^(b) 400 mg Q4W N=135
ACR20			
Εβδομάδα 12	24%	58%**	52%**
Εβδομάδα 24	24%	64%**	56%**
ACR50			
Εβδομάδα 12	11%	36%**	33%**
Εβδομάδα 24	13%	44%**	40%**
ACR70			
Εβδομάδα 12	3%	25%**	13%*
Εβδομάδα 24	4%	28%**	24%**
Ανταπόκριση	Εικονικό Φάρμακο	Cimzia^(a) 200 mg	Cimzia^(b) 400 mg
	N=86	Q2W	Q4W
		N=90	N=76
PASI 75^(γ)			
Εβδομάδα 12	14%	47%***	47%***
Εβδομάδα 24	15%	62%***	61%***
Εβδομάδα 48	N/A	67%	62%

^(a) Cimzia χορηγούμενο κάθε 2 εβδομάδες έπειτα από δόση φόρτισης 400 mg τις Εβδομάδες 0, 2 και 4

^(b) Cimzia χορηγούμενο κάθε 4 εβδομάδες έπειτα από δόση φόρτισης 400 mg τις Εβδομάδες 0, 2 και 4

^(γ) Σε ασθενείς με ποσοστό BSA με ψωριασικές βλάβες τουλάχιστον 3% στην Έναρξη

* $p<0,01$, Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου

** $p<0,001$, Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου

*** $p<0,001$ (ονομαστική τιμή), Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου

Τα αποτελέσματα προέρχονται από την τυχαιοποιημένη ομάδα. Διαφορά Θεραπείας: οι διαφορές Cimzia 200 mg-εικονικό φάρμακο και Cimzia 400 mg-εικονικό φάρμακο (με τα αντίστοιχα 95% CI και τις τιμές p) υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας έναν τυπικό αμφίπλευρο έλεγχο Wald με ασυμπτωτικό τυπικό σφάλμα δοκιμασίας. Για ασθενείς οι οποίοι διέφυγαν της θεραπείας ή είχαν ελλείποντα δεδομένα χρησιμοποιείται καταλογισμός τιμών μη ανταποκριθέντων ασθενών (Non-responder Imputation, NRI).

Από τους 273 ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες και Cimzia 400 mg κάθε 4 εβδομάδες, οι 237 (86,8%) εξακολουθούσαν να λαμβάνουν αυτή τη θεραπεία την Εβδομάδα 48. Από τους 138 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, 92, 68 και 48 ασθενείς παρουσίασαν ανταπόκριση ACR 20/50/70, την εβδομάδα 48, αντίστοιχα. Από τους 135 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη Cimzia 400 mg κάθε 4 εβδομάδες, 89, 62 και 41 παρουσίασαν ανταπόκριση ACR 20/50/70, αντίστοιχα.

Για τους ασθενείς που παρέμειναν στην μελέτη, τα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20/50/70 διατηρήθηκαν έως και την εβδομάδα 216. Αυτό ίσχυε και για τις άλλες παραμέτρους περιφερικής ενεργότητας (π.χ. αριθμός οίδηματωδών και επώδυνων / ευαίσθητων αρθρώσεων, δακτυλίτιδας και ενθεσίτιδας).

Ανταπόκριση με βάση τα ακτινολογικά δεδομένα

Στην κλινική δοκιμή PsA001, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης αξιολογήθηκε ακτινολογικά και εκφράστηκε ως μεταβολή της τροποποιημένης συνολικής βαθμολογίας Sharp (mTSS) και των επιμέρους στοιχείων της, της Βαθμολογίας Διάβρωσης (Erosion Score, ES) και της βαθμολογίας στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος (Joint Space Narrowing, JSN) την Εβδομάδα 24, σε σύγκριση με την έναρξη. Η Βαθμολογία mTSS τροποποιήθηκε για την ψωριασική αρθρίτιδα με την προσθήκη των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων της άκρας χειρός. Η θεραπεία με το Cimzia ανέστειλε την ακτινολογική εξέλιξη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24 με βάση τη μεταβολή στη συνολική Βαθμολογία mTSS από την έναρξη (ο μέσος LS [±SE] της βαθμολογίας ήταν 0,28 [±0,07] στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με 0,06 [± 0,06] στην ομάδα όλων των δόσεων του Cimzia, $p=0,007$). Η αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης διατηρήθηκε με τη θεραπεία με Cimzia έως την Εβδομάδα 48 στην υποομάδα των ασθενών που διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης με βάση τα ακτινολογικά δεδομένα (ασθενείς με Βαθμολογία mTSS > 6 στην έναρξη). Η αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης διατηρήθηκε περαιτέρω με τη θεραπεία με Cimzia έως την Εβδομάδα 216 για τους ασθενείς που παρέμειναν στην μελέτη.

Ανταπόκριση όσον αφορά τη σωματική λειτουργικότητα και αποτελέσματα που σχετίζονται με την υγεία

Στην κλινική δοκιμή PsA001, οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia ανέφεραν σημαντικές βελτιώσεις στη σωματική λειτουργικότητα με βάση το Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Υγείας – Δείκτης Αναπηρίας (Health Assessment Questionnaire – Disability Index, HAQ-DI), στο άλγος με βάση την RAAP, καθώς και στην κόπωση με βάση την Κλίμακα Αξιολόγησης της Κόπωσης (Fatigue Assessment Scale, FAS) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia ανέφεραν σημαντικές βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής με βάση το ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα (PsAQoL) και τα Συστατικά Σωματικής και Ψυχικής Λειτουργικότητας του SF-36, καθώς και στη σχετιζόμενη με την ψωριασική αρθρίτιδα παραγωγικότητα στην εργασία και στο σπίτι, με βάση της Έρευνα Παραγωγικότητας στην Εργασία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι βελτιώσεις που προαναφέρθηκαν διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 216.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Cimzia αξιολογήθηκαν από δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (CIMPASI-1 και CIMPASI-2) και μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και με ενεργό φάρμακο μελέτη (CIMPACT) σε ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών με μέτρια έως βαριά χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας για τουλάχιστον 6 μήνες. Οι ασθενείς είχαν βαθμολογία δείκτη Περιοχής και Βαρύτητας Ψωρίασης (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 12 , προσβεβλημένη επιφάνεια σώματος (body surface area, BSA) $\geq 10\%$, βαθμολογία Συνολικής Εκτίμησης Ιατρού (Physician Global Assessment, PGA) ≥ 3 και ήταν υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία ή/και φωτοθεραπεία ή/και χημειοφωτοθεραπεία. Οι ασθενείς που αρχικά δεν έδειξαν ανταπόκριση σε προηγούμενη βιολογική θεραπεία (που καθορίζεται ως μη απόκριση εντός των πρώτων 12 εβδομάδων θεραπείας) εξαιρέθηκαν από τις μελέτες φάσης III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 και CIMPACT). Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Cimzia αξιολογήθηκαν έναντι αυτών της ετανοερσέπτης στη μελέτη CIMPACT.

Στις μελέτες CIMPASI-1 και CIMPASI-2 τα συμπρωτεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό ασθενών που επιτύχαναν PASI 75 και PGA καθαρή ή σχεδόν καθαρή (με μείωση τουλάχιστον 2 βαθμών από την έναρξη) στην Εβδομάδα 16. Στη μελέτη CIMPACT, το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία ασθενών που επιτύχαναν PASI 75 στην

Εβδομάδα 12. Οι PASI 75 και PGA της Εβδομάδας 16 ήταν δευτερεύοντα τελικά σημεία. Η PASI 90 στην Εβδομάδα 16 ήταν δευτερεύον τελικό σημείο σε όλες τις 3 μελέτες.

Οι μελέτες CIMPASI-1 και CIMPASI-2 αξιολόγησαν 234 ασθενείς και 227 ασθενείς αντίστοιχα. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο είτε Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες (έπειτα από δόση φόρτισης Cimzia 400 mg στις Εβδομάδες 0, 2 και 4) ή Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες. Την Εβδομάδα 16, οι ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί στο Cimzia και πέτυχαν ανταπόκριση PASI 50 συνέχισαν στη λήψη Cimzia έως την Εβδομάδα 48 στην ίδια τυχαιοποιημένη δόση. Οι ασθενείς που αρχικά είχαν τυχαιοποιηθεί στο εικονικό φάρμακο και πέτυχαν ανταπόκριση PASI 50 αλλά όχι ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 16, έλαβαν Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες (με δόση φόρτισης Cimzia 400 mg στις Εβδομάδες 16, 18 και 20). Οι ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση την Εβδομάδα 16 (άτομα χωρίς ανταπόκριση PASI 50) κρίθηκαν κατάλληλοι για τη λήψη Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες με ανοικτή επισήμανση για μέγιστο χρονικό διάστημα 128 εβδομάδων.

Στη μελέτη CIMPACT αξιολογήθηκαν 559 ασθενείς. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο είτε Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες (έπειτα από δόση φόρτισης Cimzia 400 mg στις Εβδομάδες 0, 2 και 4) ή Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες έως και την Εβδομάδα 16, είτε ετανερσέπτη 50 mg δύο φορές την εβδομάδα, έως την Εβδομάδα 12. Οι ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί αρχικά στο Cimzia και πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 16, τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου βάσει του αρχικού τους δοσολογικού τους προγράμματος. Οι ασθενείς που λάμβαναν Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες τυχαιοποιήθηκαν στο Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, Cimzia 400 mg κάθε 4 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που λάμβαναν Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες τυχαιοποιήθηκαν στο Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες, Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μέθοδο μέχρι την Εβδομάδα 48. Όλοι οι ασθενείς που δεν πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 16 εισήλθαν σε σκέλος αποτυφλοποίησης και έλαβαν Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες με ανοικτή επισήμανση, για μέγιστο χρονικό διάστημα 128 εβδομάδων.

Και στις τρεις μελέτες, η τυφλοποιημένη περίοδος συντήρησης 48 εβδομάδων, ακολουθήθηκε από μία ανοικτή περίοδο 96 εβδομάδων, για τους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση PASI 50 την Εβδομάδα 48. Όλοι αυτοί οι ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που ελάμβαναν Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες, ξεκίνησαν την ανοικτή περίοδο με Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες.

Οι ασθενείς ήταν κυρίως άνδρες (64%) και Καυκάσιοι (94%), με μέση ηλικία 45,7 ετών (18 έως 80 ετών). Από αυτούς, ποσοστό 7,2% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών.

Από τους 850 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου ή Cimzia σε αυτές τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, το 29% των ασθενών δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για την αντιμετώπιση της ψωρίασης. Το 47% είχαν υποβληθεί σε φωτοθεραπεία ή σε χημειοφωτοθεραπεία και το 30% είχαν λάβει προηγούμενη βιολογική θεραπεία για τη θεραπεία της ψωρίασης. Από τους 850 ασθενείς, το 14% είχαν λάβει τουλάχιστον έναν ανταγωνιστή του TNF, το 13% είχαν λάβει anti-IL-17 και 5% είχαν λάβει έναν anti-IL 12/23. Το δεκαοχτώ τοις εκατό των ασθενών ανέφεραν ιστορικό ψωριασικής αρθρίτιδας στην έναρξη. Η μέση βαθμολογία PASI στην έναρξη ήταν 20 και εκτεινόταν από 12 έως 69. Η βαθμολογία PGA στην έναρξη εκτεινόταν από μέτρια (70%) έως βαριά (30%). Η μέση βαθμολογία BSA στην έναρξη ήταν 25% και εκτεινόταν από 10% έως 96%.

Κλινική ανταπόκριση στην Εβδομάδα 16 και 48

Τα σημαντικότερα αποτελέσματα των μελετών CIMPASI-1 και CIMPASI-2 παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12 Κλινική ανταπόκριση στις μελέτες CIMPASI-1 και CIMPASI-2 στην Εβδομάδα 16 και την Εβδομάδα 48

	Εβδομάδα 16			Εβδομάδα 48	
CIMPASI-1					
	Εικονικό φάρμακο N=51	Cimzia 200 mg ανά 2 εβδομάδες ^{a)} N=95	Cimzia 400 mg ανά 2 εβδομάδες N=88	Cimzia 200 mg ανά 2 εβδομάδες N=95	Cimzia 400 mg ανά 2 εβδομάδες N=88
PGA καθαρή ή σχεδόν καθαρή ^{β)}	4,2%	47,0%*	57,9%*	52,7%	69,5%
PASI 75	6,5%	66,5%*	75,8%*	67,2%	87,1%
PASI 90	0,4%	35,8%*	43,6%*	42,8%	60,2%
CIMPASI-2					
	Εικονικό φάρμακο N=49	Cimzia 200 mg ανά 2 εβδομάδες ^{a)} N=91	Cimzia 400 mg ανά 2 εβδομάδες N=87	Cimzia 200 mg ανά 2 εβδομάδες N= 91	Cimzia 400 mg ανά 2 εβδομάδες N= 87
PGA καθαρή ή σχεδόν καθαρή ^{β)}	2,0%	66,8%*	71,6%*	72,6%	66,6%
PASI 75	11,6%	81,4%*	82,6%*	78,7%	81,3%
PASI 90	4,5%	52,6%*	55,4%*	59,6%	62,0%

^{b)} Cimzia 200 mg χορηγούμενο κάθε 2 εβδομάδες, του οποίου προηγούταν δόση φόρτισης 400 mg στις Εβδομάδες 0, 2, 4.

^{b)} Κλίμακα 5 κατηγοριών PGA. Η επιτυχία της θεραπείας με βαθμολόγηση καθαρή (0) ή σχεδόν καθαρή (1) σήμαινε κανένα σημείο ψωρίασης ή φυσιολογικό έως ρόδινο χρωματισμό των βλαβών, καμία πάχυνση της πλάκας και καθόλου έως ελάχιστη εστιακή απολέπιση.

* Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου: $p < 0,0001$.

Τα ποσοστά ανταπόκρισης και οι τιμές p για τις PASI και PGA υπολογίστηκαν βάσει ενός μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης όπου τα ελλείποντα δεδομένα καταλογίστηκαν με χρήση πολλαπλού καταλογισμού, βάσει της μεθόδου MCMC. Οι ασθενείς που προσχώρησαν στο σκέλος αποτυφλοποίησης ή αποσύρθηκαν (βάσει της αποτυχίας ανταπόκρισης PASI 50) χαρακτηρίστηκαν ως ασθενείς χωρίς ανταπόκριση στην Εβδομάδα 48.

Τα αποτελέσματα προέρχονταν από το Τυχαιοποιημένο Σύνολο.

Τα σημαντικότερα αποτελέσματα της δοκιμής CIMPACT παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13 Κλινική ανταπόκριση στη μελέτη CIMPACT στην Εβδομάδα 12 και στην Εβδομάδα 16

	Εβδομάδα 12				Εβδομάδα 16		
	Εικονικό φάρμακο N=57	Cimzia 200 mg ανά 2 εβδομάδες ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg ανά 2 εβδομάδες N=167	Ετανερσέπτη 50 mg δύο φορές την εβδομάδα N=170	Εικονικό φάρμακο N=57	Cimzia 200 mg ανά 2 εβδομάδε ς N=165	Cimzia 400 mg ανά 2 εβδομάδες N=167
PASI 75	5%	61,3%*	66,7%*	53,3%	3,8%	68,2%*	74,7%*
PASI 90	0,2%	31,2%*	34,0%*	27,1%	0,3%	39,8%*	49,1%*
PGA καθαρή ή σχεδόν καθαρή ^{b)}	1,9%	39,8%**	50,3%*	39,2%	3,4%	48,3%*	58,4%*

^{b)} Cimzia 200 mg χορηγούμενο κάθε 2 εβδομάδες, του οποίου προηγούταν δόση φόρτισης 400 mg στις Εβδομάδες 0, 2, 4.

^{β)} Κλίμακα 5 κατηγοριών PGA. Η επιτυχία της θεραπείας με βαθμολόγηση καθαρή (0) ή σχεδόν καθαρή (1) σήμαινε κανένα σημείο ψωρίασης ή φυσιολογικό έως ρόδινο χρωματισμό των βλαβών, καμία πάχυνση της πλάκας και καθόλου έως ελάχιστη εστιακή απολέπιση.

* Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου: $p < 0,0001$.

[§] Το Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες έναντι της ετανερσέπτης 50 mg δύο φορές την εβδομάδα επέδειξε μη κατωτερότητα (η διαφορά μεταξύ της ετανερσέπτης και του Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες ήταν 8,0%, 95% ΔΕ -2,9, 18,9) βάσει ενός προκαθορισμένου περιθωρίου μη κατωτερότητας 10%).

^{§§} Το Cimzia 400 mg κάθε δύο εβδομάδες έναντι της ετανερσέπτης 50 mg δύο φορές την εβδομάδα επέδειξε ανωτερότητα ($p < 0,05$)

** Το Cimzia έναντι εικονικού φαρμάκου $p < 0,001$. Τα ποσοστά ανταπόκρισης και οι τιμές p βασίστηκαν σε μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης.

Τα ελλείποντα δεδομένα καταλογίστηκαν με χρήση πολλαπλού καταλογισμού βάσει της μεθόδου MCMC.

Τα αποτελέσματα προέρχονταν από το Τυχαιοποιημένο Σύνολο.

Και οι δύο δόσεις του Cimzia επέδειξαν αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, σωματικό βάρος, ΔΜΣ, διάρκεια νόσου ψωρίασης, προηγούμενη λήψη συστημικών θεραπειών και προηγούμενη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες.

Την Εβδομάδα 48, οι ασθενείς που έλαβαν Cimzia ανέφεραν βελτιώσεις από την έναρξη στην ψωρίαση νυχιών, όπως μετρήθηκε μέσω του Τροποποιημένου Δείκτη Βαρύτητας Ψωρίασης Ονύχων (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI).

Διατήρηση ανταπόκρισης

Σε μια ενοποιημένη ανάλυση των CIMPASI-1 και CIMPASI-2, μεταξύ των ασθενών που είχαν ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 16 και λάμβαναν Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες ($N=134$ από 175 τυχαιοποιημένους ασθενείς) ή Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες ($N=132$ από 186 τυχαιοποιημένους ασθενείς), η διατήρηση της ανταπόκρισης στην Εβδομάδα 48 ήταν 98,0% και 87,5% αντίστοιχα. Μεταξύ των ασθενών που είχαν βαθμολογία PGA καθαρή ή σχεδόν καθαρή στην Εβδομάδα 16 και λάμβαναν Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες ($N=103$ από 175) ή Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες ($N=95$ από 186), η διατήρηση της ανταπόκρισης στην Εβδομάδα 48 ήταν 85,9% και 84,3% αντίστοιχα.

Μετά από 96 επιπλέον εβδομάδες ανοιχτής θεραπείας (Εβδομάδα 144) αξιολογήθηκε η διατήρηση της ανταπόκρισης. Το είκοσι ένα τοις εκατό όλων των τυχαιοποιημένων ασθενών παρουσίασαν αδυναμία παρακολούθησης πριν από την Εβδομάδα 144. Περίπου στο 27% των ασθενών που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, οι οποίοι εισήχθησαν σε ανοιχτή θεραπεία μεταξύ των εβδομάδων 48 και 144 με Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, η δόση αυξήθηκε σε Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες για τη διατήρηση της ανταπόκρισης. Σε μια ανάλυση στην οποία όλοι οι ασθενείς με αποτυχίες θεραπείας θεωρήθηκαν μη ανταποκρινόμενοι, η διατήρηση ανταπόκρισης της ομάδας θεραπείας που ελάμβανε Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες για το αντίστοιχο τελικό σημείο, μετά από 96 επιπλέον εβδομάδες ανοιχτής θεραπείας, ήταν 84,5% όσον αφορά τον δείκτη PASI 75 για τους συμμετέχοντες στη μελέτη που είχαν ανταπόκριση στην Εβδομάδα 16 και 78,4% για τους ασθενείς που είχαν βαθμολογία PGA καθαρή ή σχεδόν καθαρή. Η διατήρηση ανταπόκρισης της ομάδας θεραπείας που ελάμβανε Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες, η οποία εισήλθε στην ανοιχτή περίοδο με Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, ήταν 84,7% όσον αφορά τον δείκτη PASI 75 για τους συμμετέχοντες στη μελέτη που είχαν ανταπόκριση στην Εβδομάδα 16 και 73,1% για τους ασθενείς που είχαν βαθμολογία PGA καθαρή ή σχεδόν καθαρή.

Αυτά τα ποσοστά ανταπόκρισης βασίστηκαν σε ένα λογιστικό μοντέλο παλινδρόμησης, όπου τα ελλείποντα δεδομένα καταλογίστηκαν σε διάστημα 48 ή 144 εβδομάδων, με χρήση πολλαπλού καταλογισμού (μέθοδος MCMC), σε συνδυασμό με NRI για τις αποτυχίες της θεραπείας.

Στη μελέτη CIMPACT, μεταξύ των ασθενών με ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 16 που λάμβαναν Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες και τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου είτε σε Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες, είτε σε Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες είτε εικονικό φάρμακο, υπήρξε

μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 48 στις ομάδες με Cimzia σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (98,0%, 80,0% και 36,0% αντίστοιχα). Μεταξύ των ασθενών με ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 16 που λάμβαναν Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες και τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου είτε σε Cimzia 400 mg κάθε 4 εβδομάδες, είτε σε Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες είτε εικονικό φάρμακο, υπήρξε επίσης μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ανταπόκριση PASI 75 στην Εβδομάδα 48 στις ομάδες με Cimzia σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (88,6%, 79,5% και 45,5% αντίστοιχα). Για τα ελλείποντα δεδομένα χρησιμοποιήθηκε καταλογισμός ασθενών χωρίς ανταπόκριση.

Ποιότητα ζωής / Αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις

Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις την Εβδομάδα 16 (CIMPASI-1 και CIMPASI-2) από την αρχική τιμή σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο καταδείχθηκαν στον Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (Dermatology Life Quality Index, DLQI). Η μέση μείωση (βελτίωση) στον DLQI από την αρχική τιμή είχε εύρος από -8,9 έως -11,1 με το Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, από -9,6 έως -10,0 με το Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες, έναντι -2,9 έως -3,3 για το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16.

Επιπροσθέτως, στην Εβδομάδα 16, η χορήγηση Cimzia σχετίστηκε με τη μεγαλύτερη αναλογία ασθενών να επιτυγχάνει βαθμολογία στον DLQI 0 ή 1 (Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες, 45,5% και 50,6% αντίστοιχα, Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, 47,4% και 46,2% αντίστοιχα, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, 5,9% και 8,2% αντίστοιχα).

Οι βελτιώσεις στη βαθμολογία του DLQI διατηρήθηκαν ή παρουσίασαν ελαφρά μείωση έως την Εβδομάδα 144.

Οι ασθενείς που λάμβαναν Cimzia ανέφεραν βελτιώσεις σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στη Νοσοκομειακή Κλίμακα Άγχους και Κατάθλιψης (HADS-D).

Ανοσογονικότητα

Τα παρακάτω δεδομένα αντιστοιχούν στο ποσοστό των ασθενών στους οποίους τα αποτελέσματα των εξετάσεων θεωρήθηκαν θετικά για αντισώματα στην κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη σε ELISA, και αργότερα σε περισσότερο ευαίσθητη μέθοδο, και εξαρτώνται ιδιαίτερα από την ευαισθησία και την ειδικότητα του προσδιορισμού. Η παρατηρούμενη συχνότητα εμφάνισης της θετικότητας των αντισωμάτων (συμπεριλαμβανομένων αντισωμάτων με εξουδετερωτική δράση) σε έναν προσδιορισμό, μπορεί να εξαρτάται σημαντικά από αρκετούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ευαισθησίας και της ειδικότητας του προσδιορισμού, της μεθοδολογίας του προσδιορισμού, του χειρισμού του δείγματος, του χρόνου συλλογής του δείγματος, των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων και της υποκείμενης νόσου. Για τους λόγους αυτούς, η σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης αντισωμάτων στην κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη στις μελέτες που περιγράφονται στη συνέχεια με τη συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων σε άλλες μελέτες ή σε άλλα προϊόντα μπορεί να είναι παραπλανητική.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το συνολικό ποσοστό ασθενών με αντισώματα στο Cimzia, ανιχνεύσιμα σε τουλάχιστον 1 περίπτωση, ήταν 9,6% στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΡΑ. Περίπου το 1/3 των ασθενών με θετικούς τίτλους αντισωμάτων είχαν αντισώματα με εξουδετερωτική δράση *in vitro*. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά (MTX) είχαν χαμηλότερο ποσοστό ανάπτυξης αντισωμάτων από τους ασθενείς που δεν έλαβαν ανοσοκατασταλτικά κατά την έναρξη. Ο σχηματισμός αντισωμάτων συσχετίστηκε με μειωμένη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα και σε ορισμένους ασθενείς με μειωμένη αποτελεσματικότητα.

Σε 2 μακροχρόνιες (μέχρι 5 έτη έκθεσης) ανοικτής επισημάνσης μελέτες, το συνολικό ποσοστό των ασθενών με αντισώματα κατά του Cimzia ανιχνεύσιμα σε τουλάχιστον μία περίπτωση ήταν 13% (8,4% των ασθενών είχαν σχηματισμό παροδικών αντισωμάτων και ένα επιπλέον 4,7% είχε σχηματισμό εμμενουσών αντισωμάτων κατά του Cimzia). Το συνολικό ποσοστό των ασθενών που ήταν θετικοί στην παρουσία αντισωμάτων με εμμένουσα μείωση της συγκέντρωσης του φαρμάκου

στο αίμα υπολογίστηκε στο 9,1%. Όπως και στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η παρουσία αντισωμάτων συσχετίστηκε με μειωμένη αποτελεσματικότητα σε ορισμένους ασθενείς.

Ένα μοντέλο φαρμακοδυναμικής, που στηριζόταν σε δεδομένα κλινικής δοκιμής Φάσης III προβλέπει ότι περίπου το 15% των ασθενών αναπτύσσουν αντισώματα σε 6 μήνες λαμβάνοντας το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα (200 mg κάθε 2 εβδομάδες μετά από δόση φόρτισης) χωρίς ταυτόχρονη θεραπεία με MTX. Ο αριθμός αυτός μειώνεται όσο αυξάνονται οι δόσεις της συγχρησιμοποιούμενης θεραπείας με MTX. Τα δεδομένα αυτά συμφωνούν με τα δεδομένα των παρατηρήσεων.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το συνολικό ποσοστό των ασθενών με αντισώματα κατά του Cimzia ανιχνεύσιμα σε τουλάχιστον μία περίπτωση έως την Εβδομάδα 24, ήταν 11,7% στη Φάση III, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα. Ο σχηματισμός αντισωμάτων συσχετίστηκε με ελαττωμένες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα.

Καθ' όλη την διάρκεια της μελέτης (έως 4 έτη έκθεσης), το συνολικό ποσοστό των ασθενών με αντισώματα κατά του Cimzia ανιχνεύσιμα σε τουλάχιστον μία περίπτωση ήταν 17,3% (8,7% είχαν παροδικό σχηματισμό και ένα επιπλέον 8,7% είχε εμμένοντα σχηματισμό αντισωμάτων κατά του Cimzia). Το συνολικό ποσοστό ασθενών που ήταν θετικοί σε παρουσία αντισωμάτων με εμμένουσα μείωση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα υπολογίστηκε σε 11,5%.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο μελέτες φάσης III, τα ποσοστά των ασθενών που ήταν θετικοί σε αντισώματα κατά του Cimzia σε τουλάχιστον μία περίπτωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας έως την Εβδομάδα 48 ήταν 8,3% (22/265) και 19,2% (54/281) για το σχήμα Cimzia 400 mg κάθε 2 εβδομάδες και το σχήμα Cimzia 200 mg κάθε 2 εβδομάδες αντίστοιχα. Στις μελέτες CIMPASI-1 και CIMPASI-2, εξήντα ασθενείς ήταν θετικοί σε αντισώματα. Οι 27 από αυτούς τους ασθενείς ήταν αξιολογήσιμοι για αντισώματα με εξουδετερωτική δράση και βρέθηκαν θετικοί. Οι πρώτες εμφανίσεις θετικότητας σε αντισώματα κατά την ανοικτή περίοδο παρατηρήθηκαν στο 2,8% (19/668) των ασθενών. Η θετικότητα σε αντισώματα σχετίστηκε με χαμηλή συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα και, σε μερικούς ασθενείς, με μειωμένη αποτελεσματικότητα.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

AS001

Το συνολικό ποσοστό των ασθενών με αντισώματα κατά του Cimzia ανιχνεύσιμα σε τουλάχιστον μία περίπτωση έως την Εβδομάδα 24 ήταν 4,4% στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη AS001 φάσης III σε ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (υποπληθυσμοί με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα). Η δημιουργία αντισωμάτων σχετίστηκε με μειωμένη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα.

Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (έως 192 εβδομάδες), το συνολικό ποσοστό των ασθενών με αντισώματα κατά του Cimzia ανιχνεύσιμα σε τουλάχιστον μία περίπτωση ήταν 9,6% (4,8% είχαν παροδικό σχηματισμό και ένα επιπλέον 4,8% είχε εμμένοντα σχηματισμό αντισωμάτων κατά του Cimzia). Το συνολικό ποσοστό ασθενών που ήταν θετικοί σε παρουσία αντισωμάτων με εμμένουσα μείωση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα υπολογίστηκε σε 6,8%.

AS0006 και C-OPTIMISE

Στη μελέτη AS00006 (και αργότερα, επίσης, στη μελέτη C-OPTIMISE) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά ένας πιο ευαίσθητος και ανεκτικός στο φάρμακο προσδιορισμός, ο οποίος οδήγησε σε μεγαλύτερο ποσοστό δειγμάτων με μετρήσιμα αντισώματα στο Cimzia και επομένως μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ασθενών που ταξινομούνται ως θετικοί στο αντίσωμα. Στη μελέτη AS00006, η συνολική επίπτωση ασθενών με θετικά αντισώματα στο Cimzia ήταν 97% (248/255 ασθενείς) μετά από έως 52 εβδομάδες θεραπείας. Μόνο οι υψηλότεροι τίτλοι συνδέθηκαν με μειωμένα επίπεδα Cimzia στο πλάσμα, ωστόσο δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην αποτελεσματικότητα. Παρόμοια αποτελέσματα σε σχέση με τα αντισώματα στο Cimzia παρατηρήθηκαν στη μελέτη C-OPTIMISE. Τα

αποτελέσματα από τη μελέτη C-OPTIMISE υπέδειξαν, επίσης, ότι η μείωση της δόσης σε Cimzia 200 mg κάθε 4 εβδομάδες δεν άλλαξε τις εκβάσεις ανοσογονικότητας.

Περίπου το 22% (54/248) των ασθενών στη μελέτη AS00006 με θετικά αντισώματα κατά του Cimzia οποιαδήποτε στιγμή είχαν αντισώματα που ταξινομούνταν ως αντισώματα με εξουδετερωτική δράση. Η εξουδετερωτική κατάσταση των αντισωμάτων στη μελέτη C-OPTIMISE δεν αξιολογήθηκε.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι συγκεντρώσεις της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης στο πλάσμα ήταν γενικά ανάλογες της δόσης. Το προφίλ φαρμακοκινητικής που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωρίαση ήταν συνεπές με αυτό που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές.

Απορρόφηση

Μετά από υποδόρια χορήγηση, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν μεταξύ 54 και 171 ωρών μετά την ένεση. Η κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη έχει βιοδιαθεσιμότητα (F) περίπου 80% (εύρος 76% έως 88%) μετά από υποδόρια χορήγηση σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής (V/F) εκτιμήθηκε ότι ήταν 8,01 l σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και στα 4,71 l σε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η πεγκυλίωση, η ομοιοπολική σύνδεση πολυμερών PEG σε πεπτίδια, καθυστερεί την απομάκρυνση των μορίων αυτών από την κυκλοφορία με διάφορους μηχανισμούς, όπως είναι η μειωμένη νεφρική κάθαρση, η μειωμένη πρωτεόλυση και η μειωμένη ανοσογονικότητα. Κατά παρόμοιο τρόπο, η κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη είναι ένα κλάσμα αντισώματος Fab' συζευγμένο με PEG προκειμένου να παραταθεί ο χρόνος ημίσειας ζωής του Fab' στο πλάσμα, σε χρόνο συγκρίσιμο με το μόριο του πλήρους αντισώματος. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής φάσης αποβολής ($t_{1/2}$) ήταν περίπου 14 ημέρες για όλες τις δόσεις που εξετάστηκαν.

Η κάθαρση μετά από υποδόρια χορήγηση εκτιμήθηκε ότι ήταν 21.0 ml/h, σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού με ρευματοειδή αρθρίτιδα, με διακύμανση μεταξύ των ασθενών 30,8% (CV), ενώ υπήρχε διακύμανση μεταξύ των περιστατικών κατά 22,0%. Κατά την αξιολόγηση με την προηγούμενη μέθοδο ELISA, η παρουσία αντισωμάτων στην κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη οδηγεί σε περίπου τριπλάσια αύξηση της κάθαρσης. Σε σύγκριση με ένα άτομο 70 kg, η κάθαρση είναι κατά 29% χαμηλότερη και κατά 38% υψηλότερη, αντιστοίχως, σε μεμονωμένους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, βάρους 40 kg και 120 kg. Η κάθαρση μετά την υποδόρια χορήγηση σε ασθενείς με ψωρίαση ήταν 14 ml/h, με διακύμανση μεταξύ των ασθενών 22,2% (CV).

Το κλάσμα Fab' περιλαμβάνει πρωτεϊνικές ενώσεις και αναμένεται ότι αποικοδομείται σε πεπτίδια και αμινοξέα με πρωτεόλυση. Το αποσυζευγμένο συστατικό PEG απομακρύνεται ταχέως από το πλάσμα και απεκκρίνεται δια των νεφρών σε άγνωστο βαθμό.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της επίδρασης της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης ή του κλάσματος PEG του. Εντούτοις, από την φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού με βάση άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία προκύπτει ότι δεν υπάρχει επίδραση στην κάθαρση κρεατινίνης. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να παρασχεθεί δοσολογική σύσταση σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική στο κλάσμα PEG της κερτολιζουμάμπης

πολυαιθυλενογλυκόλης αναμένεται να εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία, αλλά δεν αξιολογήθηκε σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της επίδρασης της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας ≥ 65)

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές κλινικές δοκιμές σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική στο συνολικό πληθυσμό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, στον οποίο 78 άτομα (13,2% του πληθυσμού) ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και το μεγαλύτερης ηλικίας άτομο ήταν 83 ετών. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της ηλικίας σε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ενήλικες ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκα.

Κύηση

Σε μια κλινική μελέτη, 21 γυναίκες έλαβαν Cimzia σε δόση συντήρησης 200 mg ή 400 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 400 mg κάθε 4 εβδομάδες, κατά τη διάρκεια της κύησης και για τουλάχιστον 13 εβδομάδες στην περίοδο της λοχείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Με βάση την πληθυσμιακή ΦΚ μοντελοποίηση, η διάμεση συστηματική έκθεση στο Cimzia για τα υπό μελέτη δοσολογικά σχήματα εκτιμήθηκε ότι είναι κατά 22% (AUC) και 36% (C_{min}) χαμηλότερα κατά τη διάρκεια της κύησης (με τη μεγαλύτερη μείωση να παρατηρείται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου) σε σχέση με την περίοδο της λοχείας ή σε άτομα που δεν είναι έγκυοι.

Παρότι οι συγκεντρώσεις της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες κατά τη διάρκεια της κύησης σε σύγκριση με την περίοδο της λοχείας, εξακολουθούσαν να είναι εντός του εύρους των συγκεντρώσεων που παρατηρούνται σε ενήλικες ασθενείς που δεν είναι έγκυοι με ψωρίαση, axSpA και ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Φύλο

Δεν υπήρχε επίδραση του φύλου στη φαρμακοκινητική της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης. Καθώς η κάθαρση μειώνεται όσο μειώνεται το σωματικό βάρος, οι γυναίκες μπορεί γενικά να παρουσιάζουν υψηλότερη συστηματική έκθεση στην κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη.

Φαρμακοκινητικές/Φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Με βάση δεδομένα κλινικών δοκιμών Φάσης II και Φάσης III σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, τεκμηριώθηκε σχέση έκθεσης – ανταπόκρισης μεταξύ της μέσης συγκέντρωσης της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια του δοσολογικού μεσοδιαστήματος (C_{avg}) και της αποτελεσματικότητας (προσδιορισμός των ατόμων που ανταποκρίνονται στη θεραπεία με βάση την ACR 20). Η τυπική μέση C_{avg} που οδηγεί στο ήμισυ της μέγιστης πιθανότητας ανταπόκρισης ACR 20 (EC₅₀) ήταν 17 µg/ml (95% CI: 10-23 µg/ml).

Παρομοίως, με βάση δεδομένα κλινικών δοκιμών Φάσης III σε ασθενείς με ψωρίαση, τεκμηριώθηκε σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης μεταξύ της μέσης συγκέντρωσης της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης στο πλάσμα και της PASI με EC₉₀ 11,1 µg/ml.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε πιθήκους cynomolgus διεξήχθησαν κεντρικές, μη κλινικές μελέτες ασφαλείας. Ιστοπαθολογικές μελέτες σε επίμνες και πιθήκους, στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις υψηλότερες από τις χορηγούμενες σε ανθρώπους, έδειξαν κυτταρική διαδικασία σχηματισμού κενοτοπίων, κυρίως στα μακροφάγα σε ορισμένα όργανα (λεμφαδένες, θέσεις ένεσης, σπλήνα, επινεφρίδια, μήτρα, τράχηλος, χοριοειδές πλέγμα του εγκεφάλου και σε επιθηλιακά κύτταρα του χοριοειδούς πλέγματος). Είναι πιθανόν το εύρημα αυτό να οφειλόταν στην πρόσληψη του μορίου PEG από τα κύτταρα. *In vitro* λειτουργικές μελέτες σε ανθρώπινα κενοτόπια μακροφάγων έδειξαν ότι όλες οι λειτουργίες που εξετάστηκαν διατηρήθηκαν. Μελέτες σε επίμνες έδειξαν ότι το > 90% του χορηγούμενου PEG απομακρύνθηκε στους 3 μήνες μετά την χορήγηση εφάπαξ δόσης, και κύρια οδός απέκκρισης ήταν τα ούρα.

Δεν παρατηρείται διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ της κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης και του TNF τρωκτικών. Επομένως, έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας με ομόλογο αντιδραστήριο που αναγνωρίζει τον TNF επίμυος. Η αξία των δεδομένων αυτών για την εκτίμηση του κινδύνου στον άνθρωπο μπορεί να είναι περιορισμένη. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη μητέρα ή στη γονιμότητα του θήλεος, στην κατάσταση του εμβρύου και στους προ- και μετα- γεννητικούς δείκτες αναπαραγωγής σε επίμυες όπου χρησιμοποιήθηκε το πεγκυλιωμένο Fab' TNFα αντίσωμα επίμυος (anti-rat TNFα PEGylated Fab'), cTN3 PE, μετά από διατηρούμενη καταστολή του TNFα. Σε αρσενικούς επίμυες, παρατηρήθηκε μειωμένη κινητικότητα του σπέρματος και μια τάση για μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων.

Μελέτες κατανομής κατέδειξαν ότι η μεταφορά του cTN3 PF μέσω του πλακούντα και του γάλακτος στην κυκλοφορία του εμβρύου και του νεογνού, αντιστοίχως, είναι αμελητέα. Η κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη δεν δεσμεύεται από τον ανθρώπινο νεογνικό υποδοχέα Fc (FcRn). Τα στοιχεία από ανθρώπινο μοντέλο κλειστού κυκλώματος μεταφοράς του πλακούντα *ex vivo* καταδεικνύουν μικρή ή αμελητέα μεταφορά στο εμβρυϊκό διαμέρισμα. Επιπλέον, τα πειράματα διακυτταρικής μετακίνησης που μεσολαβείται από FcRn σε κύτταρα που είχαν διαμολυνθεί με ανθρώπινο FcRn έδειξαν ότι η μεταφορά ήταν αμελητέα (βλ. παράγραφο 4.6).

Σε προκλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκαν μεταλλαξιογόνος ή κλαστογόνος δράση. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με την κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Οξικό νάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 έτη.

Βλ. επίσης παράγραφο 6.4 για διάρκεια ζωής που σχετίζεται με τη φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φυσιγγίο διανομής δόσης στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Τα φυσιγγία διανομής δόσης μπορούν να φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) για μία μοναδική περίοδο έως 10 ημέρες με προστασία από το φως. Στο τέλος αυτής της περιόδου τα φυσιγγία διανομής δόσης **πρέπει να χρησιμοποιηθούν ή να απορριφθούν**.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ένα ml φυσιγγίου διανομής δόσης που περιέχει προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με πόμα (ελαστικό βρωμοβουτύλιο). Η προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης. Το προστατευτικό της βελόνης είναι ελαστικό στυρενίου-βουταδιενίου, το οποίο περιέχει ένα παράγωγο λάτεξ από φυσικό ελαστικό (βλ. παράγραφο 4.4).

Συσκευασία που περιέχει 2 φυσίγγια διανομής δόσης και 2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα.
Συσκευασία πολλών τεμαχίων, που περιέχει 6 (3 συσκευασίες των 2) φυσίγγια διανομής δόσης και 6 (3 συσκευασίες των 2) τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα.
Συσκευασία πολλών τεμαχίων που περιέχει 10 (5 συσκευασίες των 2) φυσίγγια διανομής δόσης και 10 (5 συσκευασίες των 2) τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Λεπτομερείς οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση του Cimzia σε φυσίγγιο διανομής δόσης παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης και στο εγχειρίδιο χρήσης που παρέχεται με την ηλεκτρομηχανική συσκευή χορήγησης ένεσης ανα.
Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν είναι μόνο για εφάπαξ χρήση.
Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

UCB Pharma S.Aa
Allée de la Recherche 60
B-1070 Βρυξέλλες
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/544/008
EU/1/09/544/009
EU/1/09/544/010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01 Οκτωβρίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Μαΐου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ), ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών, που μπορεί να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή την ελαχιστοποίηση του κινδύνου)

Εάν οι ημερομηνίες υποβολής μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διασφαλίσει ότι, πριν την κυκλοφορία, όλοι οι ιατροί, που αναμένεται να συνταγογραφήσουν / χρησιμοποιήσουν το Cimzia θα έχουν λάβει έναν φάκελο με πληροφορίες για τον ιατρό, που θα περιέχει τα εξής:

- Την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Ειδική Κάρτα Υπενθύμισης του Ασθενούς

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί (για τις συσκευασίες με 2 προγεμισμένες σύριγγες και 2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε ένα ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: οξικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.
Για περισσότερες πληροφορίες, διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
2 προγεμισμένες σύριγγες εφάπαξ χρήσης
2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Βρυξέλλες

Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/544/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Πολλαπλή συσκευασία 6 τεμαχίων (3 συσκευασίες των 2 προγεμισμένων σύριγγων και 2 τολυπίων εμποτισμένων με οινόπνευμα)
(με BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε ένα ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: οξικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Πολλαπλή συσκευασία: 6 (3 x 2) προγεμισμένες σύριγγες εφάπαξ χρήσης και 6 (3 x 2) τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στο ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Βρυξέλλες

Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/544/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Πολλαπλή συσκευασία 10 τεμαχίων (5 συσκευασίες των 2 προγεμισμένων σύριγγων και τολυπίων εμποτισμένων με οινόπνευμα)
(με BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε ένα ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: οξικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Πολλαπλή συσκευασία: 10 (5 x 2) προγεμισμένες σύριγγες εφάπαξ χρήσης και 10 (5 x 2) τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στο ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Βρυξέλλες

Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/544/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Ενδιάμεσο κουτί στο εσωτερικό της πολλαπλής συσκευασίας των 6 (για 2 προγεμισμένες σύριγγες και 2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα) (χωρίς BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε ένα ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: οξικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
2 προγεμισμένες σύριγγες εφάπαξ χρήσης
2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα
Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στο ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Βρυξέλλες

Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/544/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Ενδιάμεσο κουτί στο εσωτερικό της πολλαπλής συσκευασίας των 10 (για 2 προγεμισμένες σύριγγες και 2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα) (χωρίς BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε ένα ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: οξικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
2 προγεμισμένες σύριγγες εφάπαξ χρήσης
2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα
Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στο ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Βρυξέλλες

Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/544/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί (για τις συσκευασίες με 2 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας και 2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε ένα ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: οξικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.
Για περισσότερες πληροφορίες, διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
2 προγεμισμένες σύριγγες εφάπαξ χρήσης με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας
2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μόνο για επαγγελματίες υγείας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Βρυξέλλες

Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/544/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΣΤΟ ΠΙΣΩ ΜΕΡΟΣ ΤΟΥ ΔΙΣΚΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

UCB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί (για τις συσκευασίες με 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας και 2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε ένα ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: οξικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.
Για περισσότερες πληροφορίες, διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (AutoClicks)
2 προγεμισμένες συσκευές εφάπαξ χρήσης τύπου πένας AutoClicks
2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Βρυξέλλες

Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/544/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**Κουτί πολλαπλής συσκευασίας 6 τεμαχίων (3 συσκευασίες των 2 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας και 2 τολυπίων εμποτισμένων με οινόπνευμα)
(με BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε ένα ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: οξικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (AutoClicks)
Πολλαπλή συσκευασία: 6 (3 X 2) προγεμισμένες συσκευές εφάπαξ χρήσης τύπου πένας AutoClicks και 6 (3 X 2) τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στο ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Βρυξέλλες

Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/544/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**Κουτί πολλαπλής συσκευασίας 10 τεμαχίων (5 συσκευασίες των 2 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας και 2 τολυπίων εμποτισμένων με οινόπνευμα)
(με BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε ένα ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: οξικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (AutoClicks)
Πολλαπλή συσκευασία: 10 (5 X 2) προγεμισμένες συσκευές εφάπαξ χρήσης τύπου πένας AutoClicks και 10 (5 X 2) τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στο ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Βρυξέλλες

Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/544/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Ενδιάμεσο κουτί στο εσωτερικό της πολλαπλής συσκευασίας των 6 (για 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα και 2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα) (χωρίς BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα
κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε ένα ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: οξικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα (AutoClicks)
2 προγεμισμένες συσκευές εφάπαξ χρήσης τύπου πένα AutoClicks
2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα
Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στο ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Βρυξέλλες

Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/544/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Ενδιάμεσο κουτί στο εσωτερικό της πολλαπλής συσκευασίας των 10 (για 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα και 2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα) (χωρίς BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα
κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε ένα ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: οξικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα (AutoClicks)
2 προγεμισμένες συσκευές εφάπαξ χρήσης τύπου πένα AutoClicks
2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα
Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στο ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Βρυξέλλες

Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/544/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί (για τις συσκευασίες με 2 φυσίγγια διανομής δόσης και 2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο διανομής δόσης
κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φυσίγγιο διανομής δόσης περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε ένα ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: οξικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.
Για περισσότερες πληροφορίες, διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο διανομής δόσης
2 φυσίγγια διανομής δόσης εφάπαξ χρήσης
2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φυσίγγιο διανομής δόσης στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Βρυξέλλες

Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/544/008

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**Κουτί πολλαπλής συσκευασίας 6 τεμαχίων (3 συσκευασίες των 2 φυσιγγίων διανομής δόσης και 2 τολυπίων εμποτισμένων με οινόπνευμα)
(με BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο διανομής δόσης
κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φυσίγγιο διανομής δόσης περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε ένα ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: οξικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο διανομής δόσης
Πολλαπλή συσκευασία: 6 (3 x 2) φυσιγγία διανομής δόσης εφάπαξ χρήσης και 6 (3 x 2) τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στο ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φυσίγγιο διανομής δόσης στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Βρυξέλλες

Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/544/009

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**Κουτί πολλαπλής συσκευασίας 10 τεμαχίων (5 συσκευασίες των 2 φυσιγγίων διανομής δόσης και 2 τολυπίων εμποτισμένων με οινόπνευμα)
(με BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο διανομής δόσης
κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φυσίγγιο διανομής δόσης περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμης πολυαιθυλενογλυκόλης σε ένα ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: οξικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο διανομής δόσης
Πολλαπλή συσκευασία: 10 (5 x 2) φυσιγγία διανομής δόσης εφάπαξ χρήσης και 10 (5 x 2) τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στο ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φυσίγγιο διανομής δόσης στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Βρυξέλλες

Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/544/010

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Ενδιάμεσο κουτί στο εσωτερικό της πολλαπλής συσκευασίας των 6 (για 2 φυσίγγια διανομής δόσης και 2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα) (χωρίς BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο διανομής δόσης
κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φυσίγγιο διανομής δόσης περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε ένα ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: οξικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο διανομής δόσης
2 φυσίγγια διανομής δόσης εφάπαξ χρήσης
2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα
Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στο ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φυσίγγιο διανομής δόσης στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Βρυξέλλες

Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/544/009

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Ενδιάμεσο κουτί στο εσωτερικό της πολλαπλής συσκευασίας των 10 (για 2 φυσίγγια διανομής δόσης και 2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα) (χωρίς BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο διανομής δόσης
κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φυσίγγιο διανομής δόσης περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε ένα ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: οξικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο διανομής δόσης
2 φυσίγγια διανομής δόσης εφάπαξ χρήσης
2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα
Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στο ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φυσίγγιο διανομής δόσης στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Βρυξέλλες

Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/544/010

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΣΥΡΙΓΓΑΣ/ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ/ΦΥΣΙΓΓΙΟΥ ΔΙΑΝΟΜΗΣ
ΔΟΣΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Cimzia 200 mg ένεση
κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Cimzia και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Cimzia
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Cimzia
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Cimzia
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Ο γιατρός σας θα σας δώσει επίσης μια Ειδική Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς, που περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφαλείας, που πρέπει να γνωρίζετε πριν σας δοθεί το Cimzia και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό. Η Ειδική Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς πρέπει να φυλάσσεται μαζί σας .

1. Τι είναι το Cimzia και ποια είναι η χρήση του

Το Cimzia περιέχει τη δραστική ουσία κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη, η οποία είναι ένα ανθρώπινο κλάσμα αντισώματος. Τα αντισώματα είναι πρωτεΐνες που αναγνωρίζουν ειδικά και συνδέονται με άλλες πρωτεΐνες. Το Cimzia συνδέεται με μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη, τον παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (TNFα). Συνεπώς, αυτός ο TNFα αναστέλλεται από το Cimzia και έτσι μειώνονται οι φλεγμονώδεις νόσοι, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα και η ψωρίαση. Τα φάρμακα που συνδέονται με τον TNFα, ονομάζονται επίσης ανταγωνιστές του TNF .

Το Cimzia χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τις ακόλουθες φλεγμονώδεις νόσους:

- **ρευματοειδής αρθρίτιδα,**
- **αξονική σπονδυλαρθρίτιδα** (συμπεριλαμβανομένης της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας),
- **ψωριασική αρθρίτιδα**
- **ψωρίαση κατά πλάκας**

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Cimzia χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων. Εάν έχετε μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, ενδέχεται αρχικά να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα, συνήθως μεθοτρεξάτη. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά τα φάρμακα, θα σας χορηγηθεί Cimzia σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη, το Cimzia μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία.

Το Cimzia σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη μπορεί, επίσης, να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της σοβαρής, ενεργού και προϋούσας ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε περιπτώσεις στις οποίες δεν έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν μεθοτρεξάτη ή άλλα φάρμακα.

Το Cimzia, το οποίο θα λαμβάνετε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, χρησιμοποιείται για:

- τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της νόσου σας,
- την επιβράδυνση της βλάβης που προκαλεί η νόσος στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεων,
- τη βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας και την εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Το Cimzia χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της σοβαρής ενεργού αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (η οποία ορισμένες φορές αναφέρεται ως αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα). Αυτές οι νόσοι είναι φλεγμονώδεις νόσοι της σπονδυλικής στήλης. Εάν έχετε αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα, αρχικά θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά τα φάρμακα, θα σας χορηγηθεί Cimzia για:

- τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της νόσου σας,
- τη βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας και την εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Cimzia χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας. Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων, η οποία συνήθως συνοδεύεται από ψωρίαση. Εάν έχετε ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα, αρχικά θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα, συνήθως μεθοτρεξάτη. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά τα φάρμακα, θα σας χορηγηθεί Cimzia σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη για:

- τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της νόσου σας,
- τη βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας και την εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων.

Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη, το Cimzia μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Το Cimzia χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας. Η ψωρίαση κατά πλάκας είναι μια φλεγμονώδης νόσος του δέρματος και μπορεί να επηρεάσει, επίσης, το τριχωτό της κεφαλής και τα νύχια σας.

Το Cimzia χρησιμοποιείται για τη μείωση της φλεγμονής του δέρματος και άλλων σημείων και συμπτωμάτων της νόσου σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Cimzia

ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε το Cimzia

- Σε περίπτωση **ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ** (υπερευαισθησίας) στην κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν έχετε σοβαρή λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της ενεργής **ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ**.
- Εάν έχετε μέτρια έως σοβαρή **ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**. Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε παρουσιάσει ή παρουσιάζετε σοβαρή καρδιακή κατάσταση.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν ξεκινήσει θεραπεία με Cimzia αν ισχύει για εσάς οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

Αλλεργικές αντιδράσεις

- Εάν παρουσιάσετε **ΑΛΛΕΡΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ** όπως πόνο στο στήθος, εμβοές, ζάλη, οίδημα ή εξάνθημα, σταματήστε τη χρήση του Cimzia και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας **ΑΜΕΣΩΣ**. Κάποιες από τις αντιδράσεις αυτές μπορεί να εμφανιστούν μετά την πρώτη χορήγηση του Cimzia.
- Εάν έχετε εμφανίσει στο παρελθόν αλλεργική αντίδραση στο λάτεξ.

Λοιμώξεις

- Εάν είχατε **ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΕΣ** ή **ΕΥΚΑΙΡΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ** ή άλλες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο των λοιμώξεων (όπως θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, τα οποία είναι φάρμακα που θα μπορούσαν να μειώσουν την ικανότητά σας να καταπολεμήσετε λοιμώξεις).
- Εάν έχετε μια λοίμωξη ή αν αναπτύξετε συμπτώματα όπως πυρετό, πληγές, κόπωση ή οδοντιατρικά προβλήματα. Μπορεί να εμφανίσετε λοιμώξεις πιο εύκολα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Cimzia, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών λοιμώξεων, ή σε σπάνιες περιπτώσεις λοιμώξεων απειλητικών για τη ζωή.
- Επειδή έχουν αναφερθεί περιστατικά **ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ** σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Cimzia, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για ενδείξεις και συμπτώματα φυματίωσης πριν να ξεκινήσετε το Cimzia. Οι εξετάσεις θα περιλαμβάνουν λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, ακτινογραφία θώρακα και ένα τεστ φυματίωσης. Οι εξετάσεις αυτές θα πρέπει να σημειωθούν στην προσωπική σας Ειδική Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς. Αν διαγνωσθεί λανθάνουσα (ανενεργή) φυματίωση μπορεί να πρέπει να πάρετε κατάλληλα αντιφυματικά φάρμακα πριν ξεκινήσετε το Cimzia. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθούν περιστατικά φυματίωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ακόμα και αν λαμβάνετε προληπτική θεραπεία για την φυματίωση. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είχατε φυματίωση ή εάν έχετε έλθει σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Εάν παρουσιάσετε συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, νωθρότητα, χαμηλός πυρετός), ή εμφανίσετε οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία με Cimzia, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.
- Εάν διατρέχετε κίνδυνο ή είστε φορέας του ιού ή έχετε ενεργή λοίμωξη από τον **ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β (HBV)**. Το Cimzia μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επανενεργοποίησης σε άτομα τα οποία είναι φορείς του ιού. Εάν συμβεί αυτό, θα πρέπει να διακόψετε τη χρήση του Cimzia. Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας εξετάσει για τον HBV πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Cimzia.

Καρδιακή ανεπάρκεια

- Εάν έχετε ήπια **ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ** και λαμβάνετε αγωγή με το Cimzia, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά η κατάσταση της πάθησής σας. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είχατε ή έχετε σοβαρή καρδιακή πάθηση. Εάν παρουσιάσετε νέα συμπτώματα ή υπάρξει επιδείνωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. δύσπνοια ή τα πόδια σας πρήζονται) θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι θα πρέπει να σταματήσετε τη θεραπεία με Cimzia.

Καρκίνος

- Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Cimzia ή άλλους ανταγωνιστές του TNF έχουν αναφερθεί όχι συχνά περιστατικά ορισμένων τύπων **ΚΑΡΚΙΝΟΥ**. Τα άτομα με σοβαρότερης μορφής ρευματοειδή αρθρίτιδα, που υποφέρουν από τη νόσο για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο από το μέσο κίνδυνο για να παρουσιάσουν έναν τύπο καρκίνου, που πλήττει το λεμφικό σύστημα, το οποίο λέγεται λέμφωμα. Εάν παίρνετε Cimzia, ο κίνδυνος να εμφανίσετε λέμφωμα ή άλλους καρκίνους μπορεί να αυξηθεί. Επίσης, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Cimzia παρατηρήθηκαν όχι συχνά περιστατικά καρκίνου του δέρματος εκτός μελανώματος. Εάν εμφανισθούν νέες δερματικές βλάβες κατά τη διάρκεια της

θεραπείας με Cimzia ή μετά από αυτή ή αν αλλάξει η εμφάνιση των υπαρχουσών δερματικών βλαβών, ενημερώστε το γιατρό σας.

- Έχουν υπάρξει περιστατικά καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων των σπανίων τύπων, σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν ανταγωνιστές του TNF, τα οποία κάποιες φορές κατέληξαν σε θάνατο (βλ. πιο κάτω «Παιδιά και Έφηβοι»).

Άλλες διαταραχές

- Οι ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), ή που καπνίζουν βαριά, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου κατά τη θεραπεία με Cimzia. Εάν έχετε ΧΑΠ ή καπνίζετε βαριά, πρέπει να συζητήσετε με το γιατρό σας αν η θεραπεία με έναν αντι-TNF παράγοντα είναι κατάλληλη για εσάς.
- Εάν έχετε μια διαταραχή του νευρικού συστήματος, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, ο γιατρός σας θα αποφασίσει για το εάν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Cimzia.
- Σε ορισμένους ασθενείς, ο οργανισμός μπορεί να μην παράγει αρκετά κύτταρα του αίματος ώστε να μπορεί να καταπολεμά τις λοιμώξεις ή να μπορεί να σταματήσει τις αιμορραγίες. Αν αναπτύξετε εμμένοντα πυρετό, εμφανίζετε εύκολα μώλωπες ή αιμορραγείτε πολύ εύκολα ή είστε πολύ χλωμός, καλέστε αμέσως το γιατρό σας. Αυτός μπορεί να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία σας με το Cimzia.
- Όχι συχνά, μπορεί να εμφανίσετε ενδείξεις και συμπτώματα μιας νόσου που ονομάζεται λύκος (π.χ. εξάνθημα που επιμένει, πυρετό, πόνο στις αρθρώσεις και κόπωση). Εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία σας με το Cimzia.

Εμβολιασμοί

- Ενημερώστε τον γιατρό σας αν υποβληθήκατε ή πρόκειται να υποβληθείτε σε εμβολιασμό. Δεν πρέπει να παίρνετε ορισμένα (από ζώντες μικροοργανισμούς) εμβόλια, ενώ χρησιμοποιείτε το Cimzia.
- Ορισμένοι εμβολιασμοί μπορεί να προκαλέσουν λοιμώξεις. Εάν λάβατε το Cimzia κατά τη διάρκεια κύησης, το βρέφος διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της λοίμωξης έως πέντε περίπου μήνες μετά τη τελευταία δόση του φαρμάκου που χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της κύησης. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον παιδίατρο και άλλους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη θεραπεία σας με το Cimzia, έτσι ώστε να αποφασίσουν εάν το βρέφος πρέπει να υποβληθεί σε οποιοδήποτε εμβολιασμό.

Χειρουργικές επεμβάσεις ή οδοντιατρικές διαδικασίες

- Επικοινωνήστε με το γιατρό σας αν πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργικές επεμβάσεις ή οδοντιατρικές διαδικασίες. Ενημερώστε το χειρουργό ή οδοντίατρό σας πριν διεξάγει τη διαδικασία ότι υποβάλλεστε σε θεραπεία με Cimzia δείχνοντάς του την Ειδική Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς.

Παιδιά και έφηβοι

Το Cimzia δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Cimzia

ΔΕΝ πρέπει να παίρνετε το Cimzia αν χρησιμοποιείτε τα παρακάτω φάρμακα, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας:

- anakinra
- abatacept

Εάν έχετε ερωτήσεις, παρακαλείσθε να ρωτήσετε το γιατρό σας.

Το Cimzia μπορεί να λαμβάνεται ταυτόχρονα με:

- μεθοτρεξάτη,
- κορτικοστεροειδή, ή
- πανσίπονα, συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (που ονομάζονται επίσης ΜΣΑΦ).

Ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε, έχετε λάβει πρόσφατα ή μπορεί να λάβετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο.

Το Cimzia θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τη λήψη επαρκών αντισυλληπτικών μέτρων κατά τη χρήση του Cimzia.

Για γυναίκες που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο αντισύλληψης για 5 μήνες μετά την τελευταία δόση του Cimzia.

Εάν λάβατε το Cimzia κατά τη διάρκεια κύησης, το βρέφος διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον παιδίατρο και άλλους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη θεραπεία σας με το Cimzia, πριν το βρέφος υποβληθεί σε οποιοδήποτε εμβολιασμό (για περισσότερες πληροφορίες βλ. παράγραφο για εμβολιασμούς).

Το Cimzia μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Cimzia μπορεί να επηρεάσει σε μικρό βαθμό την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Αφού πάρετε το Cimzia μπορεί να παρατηρηθεί ζάλη (συμπεριλαμβανομένου του περιστροφικού ίλιγγου, της θαμπής όρασης και της κόπωσης).

Το Cimzia περιέχει οξικό νάτριο και χλωριούχο νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 400 mg, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Cimzia

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

- Η δόση έναρξης για ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι 400 mg χορηγούμενα τις εβδομάδες 0, 2 και 4.
- Στη συνέχεια ακολουθεί δόση συντήρησης 200 mg κάθε 2 εβδομάδες. Εάν παρουσιάσετε ανταπόκριση στο φάρμακο, ο γιατρός μπορεί να σας συνταγογραφήσει ένα εναλλακτικό δοσολογικό σχήμα συντήρησης των 400 mg κάθε 4 εβδομάδες.
- Κατά τη διάρκεια της χρήσης του Cimzia, η χορήγηση μεθοτρεξάτης συνεχίζεται. Εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη, μπορεί να χορηγηθεί μόνο το Cimzia.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

- Η δόση έναρξης για ενήλικες με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα είναι 400 mg χορηγούμενα τις εβδομάδες 0, 2 και 4.
- Ακολουθεί δόση συντήρησης 200 mg κάθε 2 εβδομάδες (από την εβδομάδα 6) ή 400 mg κάθε 4 εβδομάδες (από την εβδομάδα 8) σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε λάβει το Cimzia για τουλάχιστον 1 χρόνο και έχετε εμφανίσει ανταπόκριση στο φάρμακο, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μειωμένη δόση συντήρησης 200 mg κάθε 4 εβδομάδες.

Ψωριασική αρθρίτιδα

- Η δόση έναρξης για ενήλικες με ψωριασική αρθρίτιδα είναι 400 mg χορηγούμενα τις εβδομάδες 0, 2 και 4.
- Στη συνέχεια ακολουθεί δόση συντήρησης 200 mg κάθε 2 εβδομάδες. Εάν παρουσιάσετε ανταπόκριση στο φάρμακο, ο γιατρός μπορεί να σας συνταγογραφήσει ένα εναλλακτικό δοσολογικό σχήμα συντήρησης των 400 mg κάθε 4 εβδομάδες.
- Κατά τη διάρκεια της χρήσης του Cimzia, η χορήγηση μεθοτρεξάτης συνεχίζεται. Εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη, μπορεί να χορηγηθεί μόνο το Cimzia.

Ψωρίαση κατά πλάκας

- Η δόση έναρξης για ενήλικες με ψωρίαση κατά πλάκας είναι 400 mg κάθε 2 εβδομάδες με χορήγηση στις εβδομάδες 0, 2 και 4.
- Αυτή ακολουθείται από δόση συντήρησης 200 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 400 mg κάθε 2 εβδομάδες σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Τρόπος χορήγησης του Cimzia

Το Cimzia θα σας χορηγείται συνήθως από εξειδικευμένο γιατρό ή επαγγελματία υγείας. Το Cimzia χορηγείται είτε σε μία (δόση 200 mg) ή σε δύο ενέσεις (δόση 400 mg) κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση, σε συντομογραφία SC). Η ένεση συνήθως χορηγείται στον μηρό ή στην κοιλιακή χώρα. Ωστόσο, μην κάνετε ενέσεις σε περιοχές όπου το δέρμα είναι κόκκινο, μελανιασμένο ή σκληρό.

Οδηγίες για την αυτοχορήγηση της ένεσης Cimzia

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση, ο γιατρός σας θα σας επιτρέψει επίσης να χορηγήσετε το Cimzia ο ίδιος. Παρακαλούμε διαβάστε τις οδηγίες στο τέλος του φυλλαδίου αυτού για τον τρόπο με τον οποίο χορηγείται η ένεση του Cimzia.

Αν ο ιατρός σας σάς έχει επιτρέψει να αυτοχορηγείτε την ένεση, πρέπει να επικοινωνήσετε ξανά μαζί του, προτού συνεχίσετε την αυτοχορήγηση:

- έπειτα από 12 εβδομάδες, αν έχετε ρευματοειδή αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα ή
- έπειτα από 16 εβδομάδες, αν έχετε ψωρίαση κατά πλάκας.

Αυτό πρέπει να γίνεται ώστε ο ιατρός να προσδιορίζει αν το Cimzia λειτουργεί για εσάς ή αν θα πρέπει να εξεταστεί η λήψη άλλης θεραπείας.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Cimzia από την κανονική

Εάν ο γιατρός σας, σας επέτρεψε να χορηγήσετε ο ίδιος την ένεση του Cimzia και τυχαία χορηγήσατε περισσότερο συχνά την ένεση από όσο σας έχει συστήσει, πρέπει να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

Να παίρνετε πάντα την Ειδική Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς και το εξωτερικό κουτί από τη συσκευασία του Cimzia μαζί σας, ακόμη και αν είναι άδειο.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Cimzia

Εάν ο γιατρός σας, σας επέτρεψε να χορηγήσετε ο ίδιος την ένεση και ξεχάσατε να την χορηγήσετε, πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση του Cimzia μόλις το θυμηθείτε. Στη συνέχεια μιλήστε με τον γιατρό σας και προβείτε στις ενέσεις των επόμενων δόσεων σύμφωνα με τις οδηγίες.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Cimzia

Μη σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Cimzia χωρίς πρώτα να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε **ΑΜΕΣΩΣ** τον γιατρό σας αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

- σοβαρό εξάνθημα, κνίδωση ή άλλα σημεία αλλεργικής αντίδρασης (φαγούρα)
- οίδημα του προσώπου, των χεριών, των ποδιών (αγγειοοίδημα)
- πρόβλημα στην αναπνοή, στην κατάποση (πολλά αίτια για τα συμπτώματα αυτά)
- δύσπνοια κατά την άσκηση ή κατά την κατάκλιση ή οίδημα στα πόδια (καρδιακή ανεπάρκεια)
- συμπτώματα αιματολογικών διαταραχών, όπως εμμένων πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα (πανκυτταροπενία, αναιμία, χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων)
- σοβαρά δερματικά εξανθήματα. Αυτά μπορούν να εμφανιστούν ως κοκκινωπές κηλίδες σε σχήμα στόχου ή κυκλικές κηλίδες που έχουν συχνά φουσκάλες στο κέντρο επάνω στον κορμό, απολέπιση του δέρματος, έλκη στο στόμα, το λαιμό, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια και μπορεί να προηγηθεί πυρετός και συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά της γρίπης. (σύνδρομο Stevens-Johnson)

Ενημερώστε τον γιατρό σας **ΤΟ ΣΥΝΤΟΜΟΤΕΡΟ ΔΥΝΑΤΟΝ** αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

- σημεία λοίμωξης όπως πυρετός, αίσθημα κακουχίας, πληγές, οδοντιατρικά προβλήματα, αίσθημα καύσου κατά την ούρηση
- αισθάνεστε αδυναμία ή κόπωση
- βήχα
- μυρμήγκιασμα
- αιμωδία
- διπλωπία
- αδυναμία στα άνω ή κάτω άκρα
- εξογκώματα ή ανοικτές πληγές, που δεν κλείνουν

Τα συμπτώματα που περιγράφονται παραπάνω μπορεί να οφείλονται σε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρονται παρακάτω, και οι οποίες έχουν παρατηρηθεί με το Cimzia:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- βακτηριακές λοιμώξεις σε οποιαδήποτε περιοχή (συλλογή πύου)
- ιογενείς λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένου του επιχείλιου έρπητα, του έρπητα ζωστήρα και της γρίπης)
- πυρετός
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- εξάνθημα ή κνησμός
- κεφαλαλγίες (συμπεριλαμβανομένων των ημικρανιών)
- αισθητηριακές ανωμαλίες, όπως αιμωδία, μυρμήγκιασμα, αίσθημα καύσου
- αίσθημα αδυναμίας και γενικής αδιαθεσίας
- πόνος
- αιματολογικές διαταραχές
- ηπατικά προβλήματα
- αντιδράσεις στη θέση ένεσης
- ναυτία

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 100 άτομα):

- αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αλλεργικής ρινίτιδας και αλλεργικών αντιδράσεων στο φάρμακο (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας)
- αντίσωμα κατά φυσιολογικού ιστού
- καρκίνοι του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος όπως λέμφωμα και λευχαιμία
- συμπαγείς καρκίνοι στα όργανα
- δερματικοί καρκίνοι, προ-καρκινικές βλάβες του δέρματος
- καλοήθεις (μη καρκινικοί) όγκοι και κύστες (συμπεριλαμβανομένων εκείνων του δέρματος)
- καρδιακά προβλήματα συμπεριλαμβανομένης της εξασθένησης του καρδιακού μυ, της καρδιακής ανεπάρκειας, της καρδιακής προσβολής, της θωρακικής δυσφορίας ή του

αισθήματος πίεσης στο θώρακα, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός, συμπεριλαμβανομένων των άτακτων καρδιακών παλμών

- οίδημα (πρήξιμο στο πρόσωπο ή στα πόδια)
- συμπτώματα ερυθματώδους λύκου (νόσος του ανοσοποιητικού / συνδετικού ιστού) (πόνος στις αρθρώσεις, εξανθήματα στο δέρμα, φωτοευαισθησία και πυρετός)
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων
- σηψαιμία (σοβαρή λοίμωξη που μπορεί να οδηγήσει σε οργανική ανεπάρκεια, καταπληξία ή θάνατο)
- λοίμωξη από φυματίωση
- μυκητιασικές λοιμώξεις (παρατηρούνται όταν μειώνεται η ικανότητα καταπολέμησης λοιμώξεων)
- αναπνευστικές διαταραχές και φλεγμονή (συμπεριλαμβανομένου του άσθματος, της δύσπνοιας, του βήχα, αποκλεισμός των παραρρινίων κόλπων, πλευρίτιδα, ή δυσκολία στην αναπνοή)
- στομαχικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένης της συλλογής υγρού στην κοιλιακή χώρα, ελκών (συμπεριλαμβανομένων των ελκών στο στοματικό βλεννογόνο), της διάτρησης, της διάτασης, της φλεγμονής, της πύρωσης, της ενόχλησης, της ξηρότητας του στοματικού βλεννογόνου
- διαταραχές των χοληφόρων
- μυϊκά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων μυϊκών ενζύμων
- μεταβολές στα επίπεδα διαφόρων αλάτων στο αίμα
- μεταβολές στα επίπεδα χοληστερόλης και λιπιδίων αίματος
- θρόμβοι αίματος στις φλέβες ή τους πνεύμονες
- αιμορραγία ή μώλωπες
- αλλαγή των αριθμών κυττάρων του αίματος, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), της μείωσης των αιμοπεταλίων, της αύξησης των αιμοπεταλίων
- οίδημα των λεμφαδένων
- γριπώδη συμπτώματα, ρίγος, αλλαγή της αντίληψης θερμοκρασίας, νυκτερινοί ιδρώτες, εξάψεις
- άγχος και διαταραχές της διάθεσης όπως κατάθλιψη, διαταραχές της όρεξης, αλλαγή βάρους
- εμβοές των αυτιών
- ίλιγγος (ζάλη)
- αίσθημα λιποθυμίας, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας συνείδησης
- νευρικές διαταραχές στα άκρα, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων αιμοδιάς, μυρμηγκιάσματος, αισθήματος καύσου, ζάλης, τρόμου
- δερματικές διαταραχές όπως νεοεμφανιζόμενη ή επιδεινούμενη ψωρίαση, φλεγμονή του δέρματος (όπως το έκζεμα), διαταραχές ιδρωτοποιών αδένων, έλκη, φωτοευαισθησία, ακμή, απώλεια τριχωτού, αποχρωματισμός, διαχωρισμός των ονύχων, ξηροδερμία και κακώσεις
- μειωμένη δυνατότητα επούλωσης
- νεφρικές διαταραχές και διαταραχές του ουροποιητικού συμπεριλαμβανομένης της βεβαρημένης νεφρικής λειτουργίας, αίματος στα ούρα και διαταραχών της ούρησης
- διαταραχές του καταμήνιου κύκλου (της περιόδου) συμπεριλαμβανομένης της έλλειψης αιμορραγίας, ή της έντονης ή ακατάστατης αιμορραγίας
- διαταραχές των μαστών
- φλεγμονή των οφθαλμών και των βλεφάρων, διαταραχές της όρασης, διαταραχές δακρύρροιας
- αύξηση ορισμένων αιματολογικών παραμέτρων (αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος)
- παρατεταμένοι χρόνοι πήξης

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 1.000 άτομα):

- καρκίνος του γαστρεντερικού συστήματος, μελάνωμα
- φλεγμονή των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα)
- εγκεφαλικό επεισόδιο, αποκλεισμός αιμοφόρων αγγείων (αρτηριοσκλήρυνση), κακή κυκλοφορία αίματος η οποία προκαλεί μούδιασμα και ωχρότητα στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών (φαινόμενο Raynaud), αποχρωματισμός του δέρματος με πορφυρά στίγματα, πιθανή εμφάνιση μικρών αγγείων κοντά στην επιφάνεια του δέρματος
- φλεγμονή του περικαρδίου
- καρδιακή αρρυθμία
- διόγκωση του σπληνός

- αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων
- μη φυσιολογική μορφολογία λευκοκυττάρων
- σχηματισμός χολολίθων
- νεφρολογικά προβλήματα (συμπεριλαμβανομένης της νεφρίτιδας)
- διαταραχές του ανοσοποιητικού όπως σαρκοειδωση (εξάνθημα, πόνος στις αρθρώσεις, πυρετός), ορονοσία, φλεγμονή του λιπώδους ιστού, αγγειονευρωτικό οίδημα (οίδημα των χειλέων, του προσώπου, του φάρυγγα)
- διαταραχές του θυρεοειδούς (βρογχοκήλη, κόπωση, απώλεια βάρους)
- αυξημένα επίπεδα σιδήρου στο σώμα
- αύξηση των επιπέδων ουρικού οξέος αίματος
- απόπειρα αυτοκτονίας, νοητική διαταραχή, παραλήρημα
- φλεγμονή στα ακουστικά ή οπτικά νεύρα ή νεύρα του προσώπου, διαταραχή του συντονισμού ή της ισορροπίας
- αυξημένη κινητικότητα γαστρεντερικού
- συρίγγιο (με έκταση από το ένα όργανο στο άλλο) (οιασδήποτε θέσης)
- διαταραχές του στοματικού βλεννογόνου όπως άλγος κατά την κατάποση
- απολέπιση, φλυκταίνωση, διαταραχή της υφής του τριχώματος,
- σεξουαλική δυσλειτουργία
- σπασμοί
- επιδείνωση μίας κατάστασης που ονομάζεται δερματομυοσίτιδα (παρατηρείται σαν δερματικό εξάνθημα που συνοδεύεται από μυϊκή αδυναμία)
- σύνδρομο Stevens-Johnson (μία σοβαρή δερματική κατάσταση της οποίας τα πρώιμα συμπτώματα περιλαμβάνουν κακουχία, πυρετό, πονοκέφαλο και εξάνθημα)
- φλεγμονώδες δερματικό εξάνθημα (πολύμορφο ερύθημα)
- λειχηνοειδείς αντιδράσεις (κνηστώδες δερματικό εξάνθημα κοκκινωπού-μοβ χρώματος ή/και νηματοειδείς λευκές-γκρίζες γραμμές στους βλεννογόνους)

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- πολλαπλή σκλήρυνση *
- Σύνδρομο Guillain-Barré *
- Καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος) *
- Σάρκωμα Kaposi, μια σπάνια μορφή καρκίνου που σχετίζεται με λοίμωξη από τον ιό του ανθρώπινου έρπητα τύπου 8. Το σάρκωμα Kaposi εμφανίζεται συχνότερα με τη μορφή πορφυρών βλαβών του δέρματος.

* Οι ενέργειες αυτές έχουν συσχετισθεί με την κατηγορία των φαρμάκων αυτών, αλλά η συχνότητα εμφάνισής τους με το Cimzia δεν είναι γνωστή.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Όταν το Cimzia χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση άλλων ασθενειών, παρατηρούνται οι παρακάτω όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- στένωση του γαστρεντερικού σωλήνα (στένωση τμήματος του πεπτικού συστήματος)
- αποφράξεις του γαστρεντερικού σωλήνα (αποκλεισμοί του πεπτικού συστήματος)
- επιδείνωση της γενικής φυσικής κατάστασης
- αυτόματη αποβολή
- αζωοσπερμία (έλλειψη παραγωγής σπέρματος)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Cimzia

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης, που αναφέρεται στο κουτί και στη σύριγγα μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

Οι προγεμισμένες σύριγγες μπορούν να φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) για μία μόνο περίοδο έως 10 ημέρες με προστασία από το φως. Στο τέλος αυτής της περιόδου οι προγεμισμένες σύριγγες **πρέπει να χρησιμοποιηθούν ή να απορριφθούν**.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο αν το διάλυμα έχει αποχρωματιστεί, θολώσει ή αν βλέπετε μέσα του σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Cimzia

- η δραστική ουσία είναι η κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε ένα ml.
- τα άλλα συστατικά είναι: οξικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ένεση (βλ. « το Cimzia περιέχει οξικό νάτριο και χλωριούχο νάτριο» στην παράγραφο 2.)

Εμφάνιση του Cimzia και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Cimzia διατίθεται ως ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα έτοιμη για χρήση. Το διάλυμα είναι διαυγές έως ιριδίζον γαλακτώδες, άχρωμο έως κίτρινο.

Ένα κουτί Cimzia περιέχει:

- δύο προγεμισμένες σύριγγες διαλύματος, και
- δύο τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα (για τον καθαρισμό των περιοχών που έχουν επιλεγεί για την ένεση).

Διατίθενται συσκευασίες με 2 προγεμισμένες σύριγγες και 2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα, μια συσκευασία πολλών τεμαχίων που περιέχει 6 (3 συσκευασίες των 2) προγεμισμένες σύριγγες και 6 (3 συσκευασίες των 2) τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα και μια συσκευασία πολλών τεμαχίων που περιέχει 10 (5 συσκευασίες των 2) προγεμισμένες σύριγγες και 10 (5 συσκευασίες των 2) τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Βρυξέλλες

Βέλγιο

Παρασκευαστής

UCB Pharma S.A.

Chemin du Foriest

B-1420 Braine l'Alleud

Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

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

UCB Nordic A/S

Sími: + 45 / 32 46 24 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Italia

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Κύπρος
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΝΕΣΗΣ ΤΟΥ CIMZIA ΜΕ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ

Μετά την κατάλληλη εκπαίδευση, ο ασθενής μπορεί να χορηγήσει ο ίδιος την ένεση ή η ένεση μπορεί να χορηγηθεί από άλλο άτομο, για παράδειγμα συγγενή ή φίλο. Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν τον τρόπο χορήγησης της ένεσης του Cimzia. Παρακαλούμε διαβάστε προσεκτικά τις οδηγίες και ακολουθήστε τις βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο επαγγελματίας υγείας θα σας συμβουλεύσει σχετικά με την τεχνική αυτοχορήγησης της ένεσης. Μην προσπαθήσετε να την αυτοχορηγήσετε παρά μόνον αφού θα είστε σίγουρος ότι καταλαβαίνετε πώς να προετοιμάσετε και να χορηγήσετε την ένεση.

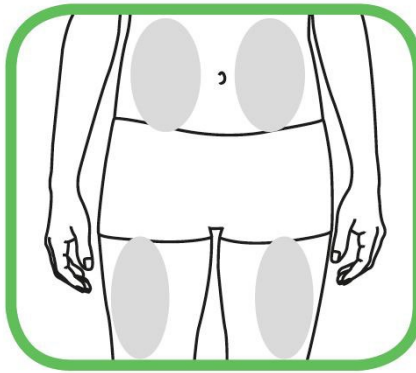
Η ένεση αυτή δεν πρέπει να αναμιγνύεται στην ίδια σύριγγα με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

1. Προετοιμασία

- Αφαιρέστε τη συσκευασία του Cimzia από το ψυγείο.
- Εάν η σφράγιση λείπει ή έχει σπάσει – μην χρησιμοποιήσετε το προϊόν και επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό σας.
- Απομακρύνετε τα παρακάτω αντικείμενα από τη συσκευασία του Cimzia και συγκεντρώστε τα σε μία καθαρή επίπεδη επιφάνεια:
 - Μία ή δύο προγεμισμένες σύριγγες, ανάλογα με τη δόση που σας έχει συνταγογραφηθεί
 - Ένα ή δύο τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα
- Κοιτάξτε την ημερομηνία λήξης στη σύριγγα και τη συσκευασία. Μην χρησιμοποιείτε το Cimzia μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη σύριγγα μετά από την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.
- Αφήστε την προγεμισμένη σύριγγα να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Γι' αυτό θα απαιτηθούν 30 λεπτά. Αυτό θα βοηθήσει να μειωθεί η ενόχληση κατά τη χορήγηση της ένεσης.
 - Μην θερμαίνετε την προγεμισμένη σύριγγα – αφήστε τη να θερμανθεί από μόνη της.
- Μην αφαιρείτε το καπάκι έως ότου είσαστε έτοιμοι για την ένεση.
- Πλύνετε καλά τα χέρια σας.

2. Επιλογή και προετοιμασία της θέσης ένεσης

- Επιλέξτε μία θέση στον μηρό ή στην κοιλιακή σας χώρα.



- Κάθε καινούργια ένεση πρέπει να χορηγείται σε διαφορετική θέση από τη θέση της προηγούμενης ένεσης.
 - Να μην χορηγείτε την ένεση σε περιοχή όπου το δέρμα εμφανίζει ερυθρότητα, μώλωπες ή είναι σκληρό.
 - Σκουπίστε τη θέση της ένεσης με το τολύπιο εμποτισμένο με οινόπνευμα που περιέχεται στο κουτί, εφαρμόζοντας κυκλικές κινήσεις με φορά από μέσα προς τα έξω.
 - Μην αγγίζετε ξανά την περιοχή πριν την ένεση.

3. Ένεση

- Μην ανακινείτε τη σύριγγα.
-  Ελέγξτε το φάρμακο στο σώμα της σύριγγας.
 - Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν έχει αποχρωματιστεί, θολώσει ή εάν βλέπετε μέσα του σωματίδια.
 - Ενδέχεται να δείτε φυσαλίδες αέρα - αυτό είναι φυσιολογικό. Η υποδόρια ένεση που περιέχει φυσαλίδες αέρα είναι ακίνδυνη.
- Αφαιρέστε το καπάκι από τη βελόνα τραβώντας το σε ευθεία κατεύθυνση, προσέχοντας να μην αγγίξετε τη βελόνα ή να μην αφήσετε τη βελόνα να αγγίξει οποιαδήποτε επιφάνεια. Μην λυγίζετε τη βελόνα.
- Χορηγήστε την ένεση εντός 5 λεπτών από την αφαίρεση του καπακιού της βελόνας.
- Με το ένα χέρι πιάστε απαλά την καθαρή περιοχή δέρματος και κρατήστε σταθερά.

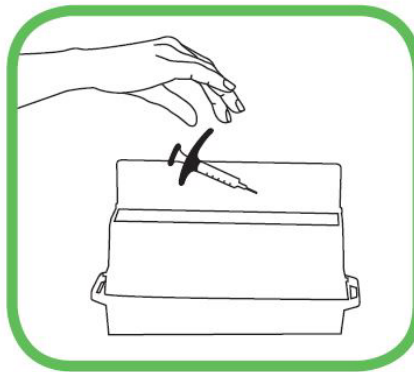


- Με το άλλο χέρι κρατήστε τη σύριγγα σε γωνία 45 μοιρών με το δέρμα.
- Με μία γρήγορη κίνηση, πιέστε τη βελόνα μέχρι τέλους στο δέρμα σας.
- Πιέστε το έμβολο για να χορηγήσετε το διάλυμα. Για να αδειάσει η σύριγγα μπορεί να απαιτηθούν μέχρι 10 δευτερόλεπτα.

- Όταν η σύριγγα αδειάσει, απομακρύνετε με προσοχή τη βελόνα από το δέρμα σας στην ίδια γωνία με την οποία την εισάγατε.
- Αφήστε το δέρμα με το πρώτο σας χέρι.
- Χρησιμοποιώντας ένα κομμάτι γάζας ασκήστε πίεση στη θέση ένεσης για λίγα δευτερόλεπτα.
 - Μην τρίβετε την θέση της ένεσης.
 - Μπορείτε να καλύψετε τη θέση ένεσης με μικρό αυτοκόλλητο επίδεσμο, αν είναι απαραίτητο.

4. Μετά τη χρήση

- Μην επαναχρησιμοποιείτε τη σύριγγα ή μην ξανασκεπάσετε τη βελόνα με το κάλυμμά της.
- Μετά την ένεση, απορρίψτε αμέσως την(τις) χρησιμοποιημένη(ες) σύριγγα(ες) σε ειδικό περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας, του νοσηλευτή ή του φαρμακοποιού.



- Ο περιέκτης πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν τον βλέπουν και δεν τον φθάνουν τα παιδιά.
- Εάν πρέπει να χορηγήσετε και δεύτερη ένεση σύμφωνα με τη συνταγή του γιατρού σας, επαναλάβετε τη διαδικασία της ένεσης ξεκινώντας από το Βήμα 2.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας
κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Cimzia και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Cimzia
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Cimzia
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Cimzia
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Ο γιατρός σας θα σας δώσει επίσης μια Ειδική Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς, που περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφαλείας, που πρέπει να γνωρίζετε πριν σας δοθεί το Cimzia και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό. Η Ειδική Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς πρέπει να φυλάσσεται μαζί σας.

1. Τι είναι το Cimzia και ποια είναι η χρήση του

Το Cimzia περιέχει τη δραστική ουσία κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη, η οποία είναι ένα ανθρώπινο κλάσμα αντισώματος. Τα αντισώματα είναι πρωτεΐνες που αναγνωρίζουν ειδικά και συνδέονται με άλλες πρωτεΐνες. Το Cimzia συνδέεται με μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη, τον παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (TNFα). Συνεπώς, αυτός ο TNFα αναστέλλεται από το Cimzia και έτσι μειώνονται οι φλεγμονώδεις νόσοι, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα και η ψωρίαση. Τα φάρμακα που συνδέονται με τον TNFα, ονομάζονται επίσης ανταγωνιστές του TNF.

Το Cimzia χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τις ακόλουθες φλεγμονώδεις νόσους:

- **ρευματοειδής αρθρίτιδα,**
- **αξονική σπονδυλαρθρίτιδα** (συμπεριλαμβανομένης της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας),
- **ψωριασική αρθρίτιδα,**
- **ψωρίαση κατά πλάκας**

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Cimzia χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων. Εάν έχετε μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, ενδέχεται αρχικά να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα, συνήθως μεθοτρεξάτη. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά τα φάρμακα, θα σας χορηγηθεί Cimzia σε συνδυασμό

με μεθοτρεξάτη για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη, το Cimzia μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία. Το Cimzia σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη μπορεί, επίσης, να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της σοβαρής, ενεργού και προϋούσας ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε περιπτώσεις στις οποίες δεν έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν μεθοτρεξάτη ή άλλα φάρμακα.

Το Cimzia, το οποίο θα λαμβάνετε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, χρησιμοποιείται για:

- τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της νόσου σας,
- την επιβράδυνση της βλάβης που προκαλεί η νόσος στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεων,
- τη βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας και την εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Το Cimzia χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της σοβαρής ενεργού αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (η οποία ορισμένες φορές αναφέρεται ως αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα). Αυτές οι νόσοι είναι φλεγμονώδεις νόσοι της σπονδυλικής στήλης. Εάν έχετε αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα, αρχικά θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά τα φάρμακα, θα σας χορηγηθεί Cimzia για:

- τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της νόσου σας,
- τη βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας και την εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Cimzia χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας. Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων, η οποία συνήθως συνοδεύεται από ψωρίαση. Εάν έχετε ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα, αρχικά θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα, συνήθως μεθοτρεξάτη. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά τα φάρμακα, θα σας χορηγηθεί Cimzia σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη για:

- τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της νόσου σας,
- τη βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας και την εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων.

Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη, το Cimzia μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Το Cimzia χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας. Η ψωρίαση κατά πλάκας είναι μια φλεγμονώδης νόσος του δέρματος και μπορεί να επηρεάσει, επίσης, το τριχωτό της κεφαλής και τα νύχια σας.

Το Cimzia χρησιμοποιείται για τη μείωση της φλεγμονής του δέρματος και άλλων σημείων και συμπτωμάτων της νόσου σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Cimzia

ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε το Cimzia

- Σε περίπτωση **ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ** (υπερευαισθησίας) στην κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν έχετε σοβαρή λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της ενεργής **ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ**.
- Εάν έχετε μέτρια έως σοβαρή **ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**. Ενημερώστε το γιατρό σας αν έχετε παρουσιάσει ή παρουσιάζετε σοβαρή καρδιακή κατάσταση.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε το γιατρό σας πριν ξεκινήσει θεραπεία με Cimzia αν ισχύει για εσάς οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

Αλλεργικές αντιδράσεις

- Εάν παρουσιάσετε **ΑΛΛΕΡΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ** όπως πόνο στο στήθος, εμβοές, ζάλη, οίδημα ή εξάνθημα, σταματήστε τη χρήση του Cimzia και επικοινωνήστε με το γιατρό σας **ΑΜΕΣΩΣ**. Κάποιες από τις αντιδράσεις αυτές μπορεί να εμφανισθούν μετά την πρώτη χορήγηση του Cimzia.
- Εάν έχετε εμφανίσει στο παρελθόν αλλεργική αντίδραση στο λάτεξ.

Λοιμώξεις

- Εάν είχατε **ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΕΣ** ή **ΕΥΚΑΙΡΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ** ή άλλες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο των λοιμώξεων (όπως θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, τα οποία είναι φάρμακα που θα μπορούσαν να μειώσουν την ικανότητά σας να καταπολεμήσετε λοιμώξεις).
- Εάν έχετε μια λοίμωξη ή αν αναπτύξετε συμπτώματα όπως πυρετό, πληγές, κόπωση ή οδοντιατρικά προβλήματα. Μπορεί να εμφανίσετε λοιμώξεις πιο εύκολα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Cimzia, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών λοιμώξεων, ή σε σπάνιες περιπτώσεις λοιμώξεων απειλητικών για τη ζωή.
- Επειδή έχουν αναφερθεί περιστατικά **ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ** σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Cimzia, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για ενδείξεις και συμπτώματα φυματίωσης πριν να ξεκινήσετε το Cimzia. Οι εξετάσεις θα περιλαμβάνουν λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, ακτινογραφία θώρακα και ένα τεστ φυματίωσης. Οι εξετάσεις αυτές θα πρέπει να σημειωθούν στην προσωπική σας Ειδική Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς. Αν διαγνωσθεί λανθάνουσα (ανενεργή) φυματίωση μπορεί να πρέπει να πάρετε κατάλληλα αντιφυματικά φάρμακα πριν ξεκινήσετε το Cimzia. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθούν περιστατικά φυματίωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ακόμα και αν λαμβάνετε προληπτική θεραπεία για την φυματίωση. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είχατε φυματίωση ή εάν έχετε έλθει σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Εάν παρουσιάσετε συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, νωθρότητα, χαμηλός πυρετός), ή εμφανίσετε οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία με Cimzia, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.
- Εάν διατρέχετε κίνδυνο ή είστε φορέας του ιού ή έχετε ενεργή λοίμωξη από τον **ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β (HBV)**. Το Cimzia μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επανενεργοποίησης σε άτομα τα οποία είναι φορείς του ιού. Εάν συμβεί αυτό, θα πρέπει να διακόψετε τη χρήση του Cimzia. Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας εξετάσει για τον HBV πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Cimzia.

Καρδιακή ανεπάρκεια

- Εάν έχετε ήπια **ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ** και λαμβάνετε αγωγή με το Cimzia, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά η κατάσταση της πάθησής σας. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είχατε ή έχετε σοβαρή καρδιακή πάθηση. Εάν παρουσιάσετε νέα συμπτώματα ή υπάρξει επιδείνωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. δύσπνοια ή τα πόδια σας πρήζονται) θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι θα πρέπει να σταματήσετε τη θεραπεία με Cimzia.

Καρκίνος

- Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Cimzia ή άλλους ανταγωνιστές του TNF έχουν αναφερθεί όχι συχνά περιστατικά ορισμένων τύπων **ΚΑΡΚΙΝΟΥ**. Τα άτομα με σοβαρότερης μορφής ρευματοειδή αρθρίτιδα, που υποφέρουν από τη νόσο για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο από το μέσο κίνδυνο για να παρουσιάσουν έναν τύπο καρκίνου, που πλήττει το λεμφικό σύστημα, το οποίο λέγεται λέμφωμα. Εάν παίρνετε Cimzia, ο κίνδυνος να εμφανίσετε λέμφωμα ή άλλους καρκίνους μπορεί να αυξηθεί. Επίσης, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Cimzia παρατηρήθηκαν όχι συχνά περιστατικά καρκίνου του δέρματος εκτός μελανώματος. Εάν εμφανισθούν νέες δερματικές βλάβες κατά τη διάρκεια της

θεραπείας με Cimzia ή μετά από αυτή ή αν αλλάξει η εμφάνιση των υπαρχουσών δερματικών βλαβών, ενημερώστε το γιατρό σας.

- Έχουν υπάρξει περιστατικά καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων και των σπανίων τύπων, σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν ανταγωνιστές του TNF, τα οποία κάποιες φορές κατέληξαν σε θάνατο (βλ. πιο κάτω «Παιδιά και Έφηβοι»).

Άλλες διαταραχές

- Οι ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), ή που καπνίζουν βαριά, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου κατά τη θεραπεία με Cimzia. Αν έχετε ΧΑΠ ή καπνίζετε βαριά, πρέπει να συζητήσετε με το γιατρό σας αν η θεραπεία με έναν αντι-TNF παράγοντα είναι κατάλληλη για εσάς.
- Εάν έχετε μια διαταραχή του νευρικού συστήματος, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, ο γιατρός σας θα αποφασίσει για το εάν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Cimzia.
- Σε ορισμένους ασθενείς, ο οργανισμός μπορεί να μην παράγει αρκετά κύτταρα του αίματος ώστε να μπορεί να καταπολεμά τις λοιμώξεις ή να μπορεί να σταματήσει τις αιμορραγίες. Αν αναπτύξετε εμμένοντα πυρετό, εμφανίζετε εύκολα μώλωπες ή αιμορραγείτε πολύ εύκολα ή είστε πολύ χλωμός, καλέστε αμέσως το γιατρό σας. Αυτός μπορεί να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία σας με το Cimzia.
- Όχι συχνά, μπορεί να εμφανίσετε ενδείξεις και συμπτώματα μιας νόσου που ονομάζεται λύκος (π.χ. εξάνθημα που επιμένει, πυρετό, πόνο στις αρθρώσεις και κόπωση). Εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία σας με το Cimzia.

Εμβολιασμοί

- Ενημερώστε το γιατρό σας αν υποβληθήκατε ή πρόκειται να υποβληθείτε σε εμβολιασμό. Δεν πρέπει να παίρνετε ορισμένα (από ζώντες μικροοργανισμούς) εμβόλια, ενώ χρησιμοποιείτε το Cimzia.
- Ορισμένοι εμβολιασμοί μπορεί να προκαλέσουν λοιμώξεις. Αν λάβατε το Cimzia κατά τη διάρκεια κύησης, το βρέφος διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της λοίμωξης έως πέντε περίπου μήνες μετά τη τελευταία δόση του φαρμάκου που χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της κύησης. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον παιδίατρο και άλλους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη θεραπεία σας με το Cimzia, έτσι ώστε να αποφασίσουν εάν το βρέφος πρέπει να υποβληθεί σε οποιοδήποτε εμβολιασμό.

Χειρουργικές επεμβάσεις ή οδοντιατρικές διαδικασίες

- Επικοινωνήστε με το γιατρό σας αν πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργικές επεμβάσεις ή οδοντιατρικές διαδικασίες. Ενημερώστε το χειρουργό ή οδοντίατρό σας πριν διεξάγει τη διαδικασία ότι υποβάλλεστε σε θεραπεία με Cimzia δείχνοντάς του την Ειδική Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς.

Παιδιά και έφηβοι

Το Cimzia δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Cimzia

ΔΕΝ πρέπει να παίρνετε το Cimzia αν χρησιμοποιείτε τα παρακάτω φάρμακα, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας:

- anakinra
- abatacept

Εάν έχετε ερωτήσεις, παρακαλείσθε να ρωτήσετε το γιατρό σας.

Το Cimzia μπορεί να λαμβάνεται ταυτόχρονα με:

- μεθοτρεξάτη,
- κορτικοστεροειδή, ή
- πανσίπονα, συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (που ονομάζονται επίσης ΜΣΑΦ).

Ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε, έχετε λάβει πρόσφατα ή μπορεί να λάβετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο.

Το Cimzia θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, συζητείστε με τον γιατρό σας σχετικά με τη λήψη επαρκών αντισυλληπτικών μέτρων κατά τη χρήση του Cimzia.

Για γυναίκες που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο αντισύλληψης για 5 μήνες μετά την τελευταία δόση του Cimzia.

Αν λάβατε το Cimzia κατά τη διάρκεια κύησης, το βρέφος διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον παιδίατρο και άλλους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη θεραπεία σας με το Cimzia, πριν το βρέφος υποβληθεί σε οποιοδήποτε εμβολιασμό (για περισσότερες πληροφορίες βλ παράγραφο για εμβολιασμούς).

Το Cimzia μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Cimzia μπορεί να επηρεάσει σε μικρό βαθμό την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Αφού πάρετε το Cimzia μπορεί να παρατηρηθεί ζάλη (συμπεριλαμβανομένου του περιστροφικού ιλίγγου, της θαμπής όρασης και της κόπωσης).

Το Cimzia περιέχει οξικό νάτριο και χλωριούχο νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 400 mg, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς θα χορηγηθεί το Cimzia

Το Cimzia θα σας το χορηγήσει ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας, σε νοσοκομείο ή κλινική.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

- Η δόση έναρξης για ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι 400 mg χορηγούμενα τις εβδομάδες 0, 2 και 4.
- Στη συνέχεια ακολουθεί δόση συντήρησης 200 mg κάθε 2 εβδομάδες. Εάν παρουσιάσετε ανταπόκριση στο φάρμακο, ο γιατρός μπορεί να σας συνταγογραφήσει ένα εναλλακτικό δοσολογικό σχήμα συντήρησης των 400 mg κάθε 4 εβδομάδες.
- Κατά τη διάρκεια της χρήσης του Cimzia, η χορήγηση μεθοτρεξάτης συνεχίζεται. Εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη, μπορεί να χορηγηθεί μόνο το Cimzia.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

- Η δόση έναρξης για ενήλικες με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα είναι 400 mg χορηγούμενα τις εβδομάδες 0, 2 και 4.
- Ακολουθεί δόση συντήρησης 200 mg κάθε 2 εβδομάδες (από την εβδομάδα 6) ή 400 mg κάθε 4 εβδομάδες (από την εβδομάδα 8) σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε λάβει το Cimzia για τουλάχιστον 1 χρόνο και έχετε εμφανίσει ανταπόκριση στο φάρμακο, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μειωμένη δόση συντήρησης 200 mg κάθε 4 εβδομάδες.

Ψωριασική αρθρίτιδα

- Η δόση έναρξης για ενήλικες με ψωριασική αρθρίτιδα είναι 400 mg χορηγούμενα τις εβδομάδες 0, 2 και 4.
- Στη συνέχεια ακολουθεί δόση συντήρησης 200 mg κάθε 2 εβδομάδες. Εάν παρουσιάσετε ανταπόκριση στο φάρμακο, ο γιατρός μπορεί να σας συνταγογραφήσει ένα εναλλακτικό δοσολογικό σχήμα συντήρησης των 400 mg κάθε 4 εβδομάδες.
- Κατά τη διάρκεια της χρήσης του Cimzia, η χορήγηση μεθοτρεξάτης συνεχίζεται. Εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη, μπορεί να χορηγηθεί μόνο το Cimzia.

Ψωρίαση κατά πλάκας

- Η δόση έναρξης για ενήλικες με ψωρίαση κατά πλάκας είναι 400 mg κάθε 2 εβδομάδες με χορήγηση στις εβδομάδες 0, 2 και 4.
- Αυτή ακολουθείται από δόση συντήρησης 200 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 400 mg κάθε 2 εβδομάδες σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Τρόπος χορήγησης του Cimzia

Το Cimzia θα σας χορηγείται από εξειδικευμένο γιατρό ή επαγγελματία υγείας. Το Cimzia χορηγείται είτε σε μία (δόση 200 mg) ή σε δύο ενέσεις (δόση 400 mg) κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση, σε συντομογραφία SC). Η ένεση συνήθως χορηγείται στον μηρό ή στην κοιλιακή χώρα.

Ωστόσο, μην κάνετε ενέσεις σε περιοχές όπου το δέρμα είναι κόκκινο, μελανιασμένο ή σκληρό.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Cimzia από την κανονική

Εφόσον αυτό το φάρμακο σας χορηγήθηκε από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας είναι απίθανο να σας χορηγηθεί υπερβολική ποσότητα.

Να παίρνετε πάντοτε μαζί σας την Ειδική Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Cimzia

Εάν ξεχάσατε ή παραλείψατε ένα ραντεβού για να λάβετε Cimzia κλείστε ένα άλλο ραντεβού το συντομότερο δυνατό.

Εάν έχετε περισσότερες απορίες για το πώς χρησιμοποιείται αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό σας ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε **ΑΜΕΣΩΣ** το γιατρό σας αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

- σοβαρό εξάνθημα, κνίδωση ή άλλα σημεία αλλεργικής αντίδρασης (φαγούρα)
- οίδημα του προσώπου, των χεριών, των ποδιών (αγγειοοίδημα)
- πρόβλημα στην αναπνοή, στην κατάποση (πολλά αίτια για τα συμπτώματα αυτά)
- δύσπνοια κατά την άσκηση ή κατά την κατάκλιση ή οίδημα στα πόδια (καρδιακή ανεπάρκεια)
- συμπτώματα αιματολογικών διαταραχών, όπως εμμένων πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα (πανκυτταροπενία, αναιμία, χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων)
- σοβαρά δερματικά εξανθήματα. Αυτά μπορούν να εμφανιστούν ως κοκκινωπές κηλίδες σε σχήμα στόχου ή κυκλικές κηλίδες που έχουν συχνά φουσκάλες στο κέντρο επάνω στον κορμό, απολέπιση του δέρματος, έλκη στο στόμα, το λαιμό, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια και μπορεί να προηγηθεί πυρετός και συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά της γρίπης. (σύνδρομο Stevens-Johnson)

Ενημερώστε το γιατρό σας **ΤΟ ΣΥΝΤΟΜΟΤΕΡΟ ΔΥΝΑΤΟΝ** αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

- σημεία λοίμωξης όπως πυρετός, αίσθημα κακουχίας, πληγές, οδοντιατρικά προβλήματα, αίσθημα καύσου κατά την ούρηση
- αισθάνεστε αδυναμία ή κόπωση
- βήχα
- μυρμήγκιασμα
- αιμωδία
- διπλωπία
- αδυναμία στα άνω ή κάτω άκρα
- εξογκώματα ή ανοικτές πληγές, που δεν κλείνουν

Τα συμπτώματα που περιγράφονται παραπάνω μπορεί να οφείλονται σε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρονται παρακάτω, και οι οποίες έχουν παρατηρηθεί με το Cimzia:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- βακτηριακές λοιμώξεις σε οποιαδήποτε περιοχή (συλλογή πύου)
- ιογενείς λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένου του επιχείλιου έρπητα, του έρπητα ζωστήρα και της γρίπης)
- πυρετός
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- εξάνθημα ή κνησμός
- κεφαλαλγίες (συμπεριλαμβανομένων των ημικρανιών)
- αισθητηριακές ανωμαλίες, όπως αιμωδία, μυρμήγκιασμα, αίσθημα καύσου
- αίσθημα αδυναμίας και γενικής αδιαθεσίας
- πόνος
- αιματολογικές διαταραχές
- ηπατικά προβλήματα
- αντιδράσεις στη θέση ένεσης
- ναυτία

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 100 άτομα):

- αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αλλεργικής ρινίτιδας και αλλεργικών αντιδράσεων στο φάρμακο (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας)
- αντίσωμα κατά φυσιολογικού ιστού
- καρκίνοι του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος όπως λέμφωμα και λευχαιμία
- συμπαγείς καρκίνοι στα όργανα
- δερματικοί καρκίνοι, προ-καρκινικές βλάβες του δέρματος
- καλοήθεις (μη καρκινικοί) όγκοι και κύστες (συμπεριλαμβανομένων εκείνων του δέρματος)
- καρδιακά προβλήματα συμπεριλαμβανομένης της εξασθένησης του καρδιακού μυ, της καρδιακής ανεπάρκειας, της καρδιακής προσβολής, της θωρακικής δυσφορίας ή του αισθήματος πίεσης στο θώρακα, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός, συμπεριλαμβανομένων των άτακτων καρδιακών παλμών
- οίδημα (πρήξιμο στο πρόσωπο ή στα πόδια)
- συμπτώματα ερυθριματώδους λύκου (νόσος του ανοσοποιητικού / συνδετικού ιστού) (πόνος στις αρθρώσεις, εξανθήματα στο δέρμα, φωτοευαισθησία και πυρετός)
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων
- σηψαιμία (σοβαρή λοίμωξη που μπορεί να οδηγήσει σε οργανική ανεπάρκεια, καταπληξία ή θάνατο)
- λοίμωξη από φυματίωση μυκητιασικές λοιμώξεις (παρατηρούνται όταν μειώνεται η ικανότητα καταπολέμησης λοιμώξεων)
- αναπνευστικές διαταραχές και φλεγμονή (συμπεριλαμβανομένου του άσθματος, της δύσπνοιας, του βήχα, αποκλεισμός των παραρρινίων κόλπων, πλευρίτιδα, ή δυσκολία στην αναπνοή)
- στομαχικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένης της συλλογής υγρού στην κοιλιακή χώρα, ελκών (συμπεριλαμβανομένων των ελκών στο στοματικό βλεννογόνο), της διάρρηξης, της διάτασης, της φλεγμονής, της πύρωσης, της ενόχλησης, της ξηρότητας του στοματικού βλεννογόνου

- διαταραχές των χοληφόρων
- μυϊκά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων μυϊκών ενζύμων
- μεταβολές στα επίπεδα διαφόρων αλάτων στο αίμα
- μεταβολές στα επίπεδα χοληστερόλης και λιπιδίων αίματος
- θρόμβοι αίματος στις φλέβες ή τους πνεύμονες
- αιμορραγία ή μώλωπες
- αλλαγή των αριθμών κυττάρων του αίματος, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), της μείωσης των αιμοπεταλίων, της αύξησης των αιμοπεταλίων
- οίδημα των λεμφαδένων
- γριπώδη συμπτώματα, ρίγος, αλλαγή της αντίληψης θερμοκρασίας, νυκτερινοί ιδρώτες, εξάψεις
- άγχος και διαταραχές της διάθεσης όπως κατάθλιψη, διαταραχές της όρεξης, αλλαγή βάρους
- εμβοές των αυτιών
- ίλιγγος (ζάλη)
- αίσθημα λιποθυμίας, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας συνείδησης
- νευρικές διαταραχές στα άκρα, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων αιμοδίας, μυρμηγκιασμού, αισθήματος καύσου, ζάλης, τρόμου
- δερματικές διαταραχές όπως νεοεμφανιζόμενη ή επιδεινούμενη ψωρίαση, φλεγμονή του δέρματος (όπως το έκζεμα), διαταραχές ιδρωτοποιών αδένων, έλκη, φωτοευαισθησία, ακμή, απώλεια τριχωτού, αποχρωματισμός, διαχωρισμός των ονύχων, ξηροδερμία και κακώσεις
- μειωμένη δυνατότητα επούλωσης
- νεφρικές διαταραχές και διαταραχές του ουροποιητικού συμπεριλαμβανομένης της βεβαρημένης νεφρικής λειτουργίας, αίματος στα ούρα και διαταραχών της ούρησης
- διαταραχές του καταμήνιου κύκλου (της περιόδου) συμπεριλαμβανομένης της έλλειψης αιμορραγίας, ή της έντονης ή ακατάστατης αιμορραγίας
- διαταραχές των μαστών
- φλεγμονή των οφθαλμών και των βλεφάρων, διαταραχές της όρασης, διαταραχές δακρύρροιας
- αύξηση ορισμένων αιματολογικών παραμέτρων (αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος)
- παρατεταμένοι χρόνοι πήξης

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 1.000 άτομα):

- καρκίνος του γαστρεντερικού συστήματος, μελάνωμα
- φλεγμονή των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα)
- εγκεφαλικό επεισόδιο, αποκλεισμός αιμοφόρων αγγείων (αρτηριοσκλήρυνση), φτωχή κυκλοφορία αίματος η οποία προκαλεί μούδιασμα και ωχρότητα στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών (φαινόμενο Raynaud), αποχρωματισμός του δέρματος με πορφυρά στίγματα, πιθανή εμφάνιση μικρών αγγείων κοντά στην επιφάνεια του δέρματος
- φλεγμονή του περικαρδίου
- καρδιακή αρρυθμία
- διόγκωση του σπληνός
- αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων
- μη φυσιολογική μορφολογία λευκοκυττάρων
- σχηματισμός χολολίθων
- νεφρολογικά προβλήματα (συμπεριλαμβανομένης της νεφρίτιδας)
- διαταραχές του ανοσοποιητικού όπως σαρκοειδωση (εξάνθημα, πόνος στις αρθρώσεις, πυρετός), ορονοσία, φλεγμονή του λιπώδους ιστού, αγγειονευρωτικό οίδημα (οίδημα των χειλέων, του προσώπου, του φάρυγγα)
- διαταραχές του θυρεοειδούς (βρογχοκήλη, κόπωση, απώλεια βάρους)
- αυξημένα επίπεδα σιδήρου στο σώμα
- αύξηση των επιπέδων ουρικού οξέος αίματος
- απόπειρα αυτοκτονίας, νοητική διαταραχή, παραλήρημα
- φλεγμονή στα ακουστικά ή οπτικά νεύρα ή νεύρα του προσώπου, διαταραχή του συντονισμού ή της ισορροπίας
- αυξημένη κινητικότητα γαστρεντερικού
- συρίγγιο (με έκταση από το ένα όργανο στο άλλο) (οιασδήποτε θέσης)
- διαταραχές του στοματικού βλεννογόνου όπως άλγος κατά την κατάποση
- απολέπιση, φλυκταίνωση, διαταραχή της υφής του τριχώματος,

- σεξουαλική δυσλειτουργία
- σπασμοί
- επιδείνωση μίας κατάστασης που ονομάζεται δερματομυοσίτιδα (παρατηρείται σαν δερματικό εξάνθημα που συνοδεύεται από μυϊκή αδυναμία)
- σύνδρομο Stevens-Johnson (μία σοβαρή δερματική κατάσταση της οποίας τα πρώιμα συμπτώματα περιλαμβάνουν κακουχία, πυρετό, πονοκέφαλο και εξάνθημα)
- φλεγμονώδες δερματικό εξάνθημα (πολύμορφο ερύθημα)
- λειχηνοειδείς αντιδράσεις (κνησμούδες δερματικό εξάνθημα κοκκινωπού-μοβ χρώματος ή/και νηματοειδείς λευκές-γκρίζες γραμμές στους βλεννογόνους)

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- πολλαπλή σκλήρυνση *
- Σύνδρομο Guillain-Barré *
- Καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος) *
- Σάρκωμα Kaposi, μια σπάνια μορφή καρκίνου που σχετίζεται με λοίμωξη από τον ιό του ανθρώπινου έρπητα τύπου 8. Το σάρκωμα Kaposi εμφανίζεται συχνότερα με τη μορφή πορφυρών βλαβών του δέρματος.

* Οι ενέργειες αυτές έχουν συσχετισθεί με την κατηγορία των φαρμάκων αυτών, αλλά η συχνότητα εμφάνισής τους με το Cimzia δεν είναι γνωστή.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Όταν το Cimzia χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση άλλων ασθενειών, παρατηρούνται οι παρακάτω όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- στένωση του γαστρεντερικού σωλήνα (στένωση τμήματος του πεπτικού συστήματος)
- αποφράξεις του γαστρεντερικού σωλήνα (αποκλεισμοί του πεπτικού συστήματος)
- επιδείνωση της γενικής φυσικής κατάστασης
- αυτόματη αποβολή
- αζωοσπερμία (έλλειψη παραγωγής σπέρματος)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Cimzia

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης, που αναφέρεται στο κουτί και στη σύριγγα μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

Οι προγεμισμένες σύριγγες μπορούν να φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) για μία μόνο περίοδο έως 10 ημέρες με προστασία από το φως. Στο τέλος αυτής της περιόδου οι προγεμισμένες σύριγγες **πρέπει να χρησιμοποιηθούν ή να απορριφθούν**.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο αν το διάλυμα έχει αποχρωματιστεί, θολώσει ή αν βλέπετε μέσα του σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Cimzia

- η δραστική ουσία είναι η κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε ένα ml.
- τα άλλα συστατικά είναι: οξικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ένεση (βλ. « το Cimzia περιέχει οξικό νάτριο και χλωριούχο νάτριο» στην παράγραφο 2.)

Εμφάνιση του Cimzia και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Cimzia διατίθεται ως ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα έτοιμη για χρήση. Το διάλυμα είναι διαυγές έως ιριδίζον γαλακτώδες, άχρωμο έως κίτρινο.

Ένα κουτί Cimzia περιέχει:

- δύο προγεμισμένες σύριγγες διαλύματος με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας, και
- δύο τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα (για τον καθαρισμό των περιοχών που έχουν επιλεγεί για την ένεση).

Διατίθενται συσκευασίες με 2 προγεμισμένες σύριγγες και 2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Βρυξέλλες
Βέλγιο

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

България

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

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

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

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

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

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

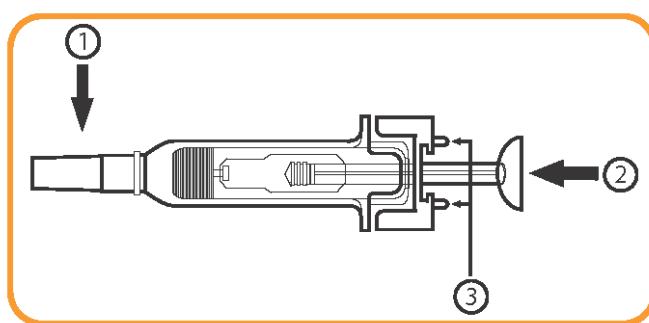
Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

**Οι παρακάτω πληροφορίες προορίζονται μόνο για τους επαγγελματίες υγείας:
ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΝΕΣΗΣ CIMZIA ΜΕ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ ΜΕ
ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟ ΚΑΛΥΜΜΑ ΒΕΛΟΝΑΣ**

Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν τον τρόπο χορήγησης της ένεσης του Cimzia. Παρακαλούμε διαβάστε προσεκτικά τις οδηγίες και ακολουθήστε τις βήμα προς βήμα.

Η ένεση αυτή δεν πρέπει να αναμιγνύεται στην ίδια σύριγγα με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

Ακολουθεί εικόνα της προγεμισμένης σύριγγας με το προστατευτικό κάλυμμα βελόνας.



Εικόνα 1

1: Κάλυμμα βελόνας

2: Κεφαλή εμβόλου

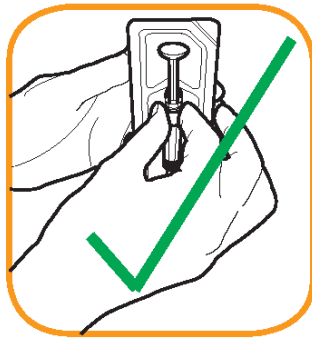
3: Κλιπ ενεργοποίησης προστατευτικού καλύμματος της βελόνας

Για κάθε ένεση θα χρειασθείτε:

- 1 προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας
- 1 τολύπιο εμποτισμένο σε οινόπνευμα

1. Προετοιμασία

- Βγάλτε τη συσκευασία του Cimzia από το ψυγείο.
- Εάν η σφράγιση λείπει ή έχει σπάσει – μην χρησιμοποιήσετε το προϊόν και επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό σας.
- Απομακρύνετε τα παρακάτω αντικείμενα από τη συσκευασία του Cimzia και συγκεντρώστε τα σε μία καθαρή επίπεδη επιφάνεια:
 - Μία ή δύο προγεμισμένες σύριγγες, ανάλογα με τη δόση που σας έχει συνταγογραφηθεί
 - Ένα ή δύο τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα
- Κοιτάξτε την ημερομηνία λήξης στο κουτί και στο δίσκο χορήγησης. Μην χρησιμοποιείτε το Cimzia μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο δίσκο χορήγησης μετά από την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.
- Αφήστε την προγεμισμένη σύριγγα να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Γι' αυτό θα χρειαστούν 30 λεπτά. Αυτό θα βοηθήσει να μειωθεί η ενόχληση κατά τη χορήγηση της ένεσης.
 - Μην θερμαίνετε την προγεμισμένη σύριγγα - αφήστε τη να θερμανθεί από μόνη της.
- Βγάλτε την προγεμισμένη σύριγγα από το δίσκο κρατώντας την από το σώμα της, όπως φαίνεται στην Εικόνα 2. **ΜΗΝ αγγίζετε τα κλιπ ενεργοποίησης του προστατευτικού καλύμματος της βελόνας (που επισημαίνονται με τον αριθμό 3 στην Εικόνα 1) όταν την βγάξετε από το δίσκο (όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 3) για να μη σφραγισθεί πρόωρα η βελόνα με το προστατευτικό της.**



Εικόνα 2



Εικόνα 3

- Μην χρησιμοποιείτε τη σύριγγα εάν έχει πέσει στο δάπεδο χωρίς την προστατευτική συσκευασία της.
- Μην αφαιρέσετε το πώμα πριν να είστε έτοιμοι να χορηγήσετε την ένεση.
- Πλύνετε σχολαστικά τα χέρια σας.

2. Επιλογή και προετοιμασία της θέσης ένεσης

- Επιλέξτε μία θέση στον μηρό ή στην κοιλιακή σας χώρα.
- Κάθε καινούργια ένεση πρέπει να χορηγείται σε διαφορετική θέση από τη θέση της προηγούμενης ένεσης.
 - Μην χορηγείτε την ένεση σε περιοχή όπου το δέρμα εμφανίζει ερυθρότητα, μώλωπες ή είναι σκληρό.
 - Σκουπίστε τη θέση της ένεσης με το τολύπιο εμποτισμένο με οινόπνευμα που περιέχεται στο κουτί, εφαρμόζοντας κυκλικές κινήσεις με φορά από μέσα προς τα έξω.
 - Μην αγγίζετε ξανά την περιοχή πριν την ένεση.
 - Χορηγήστε την ένεση μόνο αφού στεγνώσει το δέρμα.

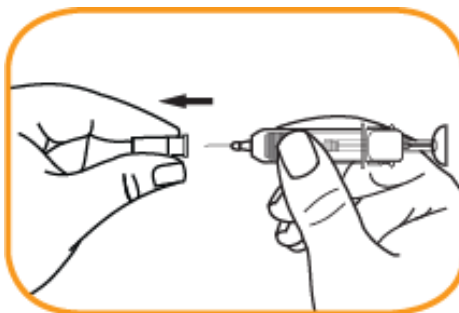
3. Ένεση

- Μην ανακινείτε τη σύριγγα.



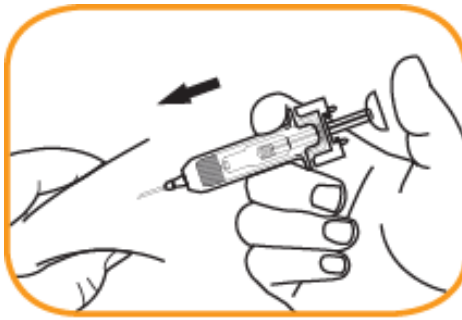
Ελέγξτε το φάρμακο στο σώμα της σύριγγας.

- Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν έχει αποχρωματιστεί, θολώσει ή εάν βλέπετε μέσα του σωματίδια.
- Ενδέχεται να δείτε φυσαλίδες αέρα - αυτό είναι φυσιολογικό. Η υποδόρια ένεση του διαλύματος με φυσαλίδες αέρα είναι ακίνδυνη.
- Αφαιρέστε το καπάκι από τη βελόνα τραβώντας το ευθεία προς τα έξω. Φροντίστε να μην αγγίξετε τη βελόνα ή να μην αφήσετε τη βελόνα να αγγίξει οποιαδήποτε επιφάνεια. **ΜΗΝ αγγίζετε τα κλιπ ενεργοποίησης του προστατευτικού καλύμματος της βελόνας (που επισημαίνονται με τον αριθμό 3 στην Εικόνα 1) για να μην σφραγισθεί πρόωρα η βελόνα με το προστατευτικό της.** Χορηγήστε την ένεση εντός 5 λεπτών από την αφαίρεση του πώματος της βελόνας.

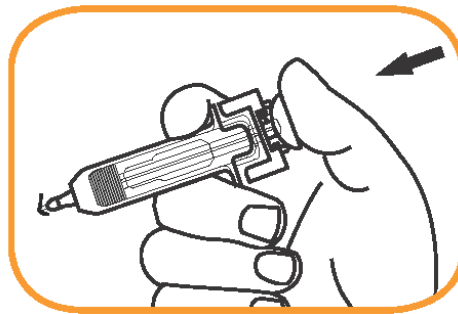


- Με το ένα χέρι πιάστε απαλά την καθαρή περιοχή δέρματος και κρατήστε σταθερά.

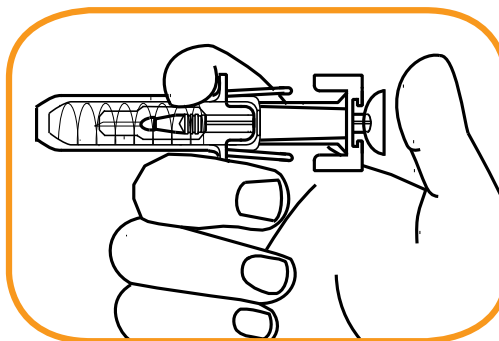
- Με το άλλο χέρι κρατήστε τη σύριγγα σε γωνία 45 μοιρών με το δέρμα.
- Με μία γρήγορη κίνηση, πιέστε τη βελόνα μέχρι τέλους στο δέρμα σας.



- Απελευθερώστε το δέρμα με το πρώτο σας χέρι.
- Πιέστε την κεφαλή του εμβόλου κάθετα με την κορυφή προς τα κάτω, ώστε να χορηγηθεί **ολόκληρη η δόση** και η κεφαλή του εμβόλου να βρίσκεται ανάμεσα στα κλιπ ενεργοποίησης του προστατευτικού πώματος της βελόνας. Για να αδειάσει η σύριγγα μπορεί να χρειαστούν μέχρι 10 δευτερόλεπτα.



- Όταν η σύριγγα αδειάσει, απομακρύνετε με προσοχή τη βελόνα από το δέρμα σας στην ίδια γωνία με την οποία την εισάγατε.
- Απομακρύνετε τον αντίχειρά σας από την κεφαλή του εμβόλου. Η κενή σύριγγα και η βελόνα θα αποτραβηχθούν **αυτόματα στην υποδοχή ασφαλείας** όπου και ασφαλίζονται μόνιμα.
- Η υποδοχή ασφαλείας της βελόνας δεν ενεργοποιείται παρά μόνο αφού χορηγηθεί ολόκληρη η δόση.



- Χρησιμοποιήστε ένα κομμάτι γάζας για να εφαρμόσετε πίεση στη θέση ένεσης για λίγα δευτερόλεπτα.
 - Μην τρίβετε την θέση της ένεσης.
 - Μπορείτε να καλύψετε τη θέση ένεσης με μικρό αυτοκόλλητο επίδεσμο, αν είναι απαραίτητο.

4. Μετά τη χρήση

- Μην επαναχρησιμοποιείτε τη σύριγγα.

- Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.
- Εάν πρέπει να χορηγήσετε και δεύτερη ένεση σύμφωνα με τη συνταγή του γιατρού σας, επαναλάβετε τη διαδικασία της ένεσης ξεκινώντας από το Βήμα 2.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Cimzia και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Cimzia
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Cimzia
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Cimzia
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Ο γιατρός σας θα σας δώσει επίσης μια Ειδική Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς, που περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφαλείας, που πρέπει να γνωρίζετε πριν σας δοθεί το Cimzia και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό. Η Ειδική Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς πρέπει να φυλάσσεται μαζί σας.

1. Τι είναι το Cimzia και ποια είναι η χρήση του

Το Cimzia περιέχει τη δραστική ουσία κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη, η οποία είναι ένα ανθρώπινο κλάσμα αντισώματος. Τα αντισώματα είναι πρωτεΐνες που αναγνωρίζουν ειδικά και συνδέονται με άλλες πρωτεΐνες. Το Cimzia συνδέεται με μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη, τον παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (TNFα). Συνεπώς, αυτός ο TNFα αναστέλλεται από το Cimzia και έτσι μειώνονται οι φλεγμονώδεις νόσοι, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα και η ψωρίαση. Τα φάρμακα που συνδέονται με τον TNFα, ονομάζονται επίσης ανταγωνιστές του TNF.

Το Cimzia χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τις ακόλουθες φλεγμονώδεις νόσους:

- **ρευματοειδής αρθρίτιδα,**
- **αξονική σπονδυλαρθρίτιδα** (συμπεριλαμβανομένης της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας),
- **ψωριασική αρθρίτιδα,**
- **ψωρίαση κατά πλάκας**

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Cimzia χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων. Εάν έχετε μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, ενδέχεται αρχικά να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα, συνήθως μεθοτρεξάτη. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά τα φάρμακα, θα σας χορηγηθεί Cimzia σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη, το Cimzia μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία.

Το Cimzia σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη μπορεί, επίσης, να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της σοβαρής, ενεργού και προϋούσας ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε περιπτώσεις στις οποίες δεν έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν μεθοτρεξάτη ή άλλα φάρμακα.

Το Cimzia, το οποίο θα λαμβάνετε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, χρησιμοποιείται για:

- τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της νόσου σας,
- την επιβράδυνση της βλάβης που προκαλεί η νόσος στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεων,
- τη βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας και την εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Το Cimzia χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της σοβαρής ενεργού αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (η οποία ορισμένες φορές αναφέρεται ως αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα). Αυτές οι νόσοι είναι φλεγμονώδεις νόσοι της σπονδυλικής στήλης. Εάν έχετε αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα, αρχικά θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά τα φάρμακα, θα σας χορηγηθεί Cimzia για:

- τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της νόσου σας,
- τη βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας και την εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Cimzia χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας. Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων, η οποία συνήθως συνοδεύεται από ψωρίαση. Εάν έχετε ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα, αρχικά θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα, συνήθως μεθοτρεξάτη. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά τα φάρμακα, θα σας χορηγηθεί Cimzia σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη για:

- τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της νόσου σας,
- τη βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας και την εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων.

Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη, το Cimzia μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Το Cimzia χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας. Η ψωρίαση κατά πλάκας είναι μια φλεγμονώδης νόσος του δέρματος και μπορεί να επηρεάσει, επίσης, το τριχωτό της κεφαλής και τα νύχια σας.

Το Cimzia χρησιμοποιείται για τη μείωση της φλεγμονής του δέρματος και άλλων σημείων και συμπτωμάτων της νόσου σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Cimzia

ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε το Cimzia

- Σε περίπτωση **ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ** (υπερευαισθησίας) στην κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν έχετε σοβαρή λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της ενεργής **ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ**.
- Εάν έχετε μέτρια έως σοβαρή **ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**. Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε παρουσιάσει ή παρουσιάζετε σοβαρή καρδιακή κατάσταση.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε το γιατρό σας πριν ξεκινήσει θεραπεία με Cimzia αν ισχύει για εσάς οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

Αλλεργικές αντιδράσεις

- Εάν παρουσιάσετε **ΑΛΛΕΡΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ** όπως πόνο στο στήθος, εμβοές, ζάλη, οίδημα ή εξάνθημα, σταματήστε τη χρήση του Cimzia και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας **ΑΜΕΣΩΣ**. Κάποιες από τις αντιδράσεις αυτές μπορεί να εμφανιστούν μετά την πρώτη χορήγηση του Cimzia.
- Εάν έχετε εμφανίσει στο παρελθόν αλλεργική αντίδραση στο λάτεξ.

Λοιμώξεις

- Εάν είχατε **ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΕΣ** ή **ΕΥΚΑΙΡΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ** ή άλλες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο των λοιμώξεων (όπως θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, τα οποία είναι φάρμακα που θα μπορούσαν να μειώσουν την ικανότητά σας να καταπολεμήσετε λοιμώξεις).
- Εάν έχετε μια λοίμωξη ή αν αναπτύξετε συμπτώματα όπως πυρετό, πληγές, κόπωση ή οδοντιατρικά προβλήματα. Μπορεί να εμφανίσετε λοιμώξεις πιο εύκολα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Cimzia, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών λοιμώξεων, ή σε σπάνιες περιπτώσεις λοιμώξεων απειλητικών για τη ζωή.
- Επειδή έχουν αναφερθεί περιστατικά **ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ** σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Cimzia, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για ενδείξεις και συμπτώματα φυματίωσης πριν να ξεκινήσετε το Cimzia. Οι εξετάσεις θα περιλαμβάνουν λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, ακτινογραφία θώρακα και ένα τεστ φυματίωσης. Οι εξετάσεις αυτές θα πρέπει να σημειωθούν στην προσωπική σας Ειδική Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς. Αν διαγνωσθεί λανθάνουσα (ανενεργή) φυματίωση μπορεί να πρέπει να πάρετε κατάλληλα αντιφυματικά φάρμακα πριν ξεκινήσετε το Cimzia. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθούν περιστατικά φυματίωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ακόμα και αν λαμβάνετε προληπτική θεραπεία για την φυματίωση. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είχατε φυματίωση ή εάν έχετε έλθει σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Εάν παρουσιάσετε συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, νωθρότητα, χαμηλός πυρετός), ή εμφανίσετε οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία με Cimzia, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.
- Εάν διατρέχετε κίνδυνο ή είστε φορέας του ιού ή έχετε ενεργή λοίμωξη από τον **ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β (HBV)**. Το Cimzia μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επανενεργοποίησης σε άτομα τα οποία είναι φορείς του ιού. Εάν συμβεί αυτό, θα πρέπει να διακόψετε τη χρήση του Cimzia. Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας εξετάσει για τον HBV πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Cimzia.

Καρδιακή ανεπάρκεια

- Εάν έχετε ήπια **ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ** και λαμβάνετε αγωγή με το Cimzia, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά η κατάσταση της πάθησής σας. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είχατε ή έχετε σοβαρή καρδιακή πάθηση. Εάν παρουσιάσετε νέα συμπτώματα ή υπάρξει επιδείνωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. δύσπνοια ή τα πόδια σας πρήζονται) θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι θα πρέπει να σταματήσετε τη θεραπεία με Cimzia.

Καρκίνος

- Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Cimzia ή άλλους ανταγωνιστές του TNF έχουν αναφερθεί όχι συχνά περιστατικά ορισμένων τύπων **ΚΑΡΚΙΝΟΥ**. Τα άτομα με σοβαρότερης μορφής ρευματοειδή αρθρίτιδα, που υποφέρουν από τη νόσο για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο από το μέσο κίνδυνο για να παρουσιάσουν έναν τύπο καρκίνου, που πλήττει το λεμφικό σύστημα, το οποίο λέγεται λέμφωμα. Εάν παίρνετε Cimzia, ο κίνδυνος να εμφανίσετε λέμφωμα ή άλλους καρκίνους μπορεί να αυξηθεί. Επίσης, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Cimzia παρατηρήθηκαν όχι συχνά περιστατικά καρκίνου του δέρματος εκτός μελανώματος. Εάν εμφανισθούν νέες δερματικές βλάβες κατά τη διάρκεια της

θεραπείας με Cimzia ή μετά από αυτή ή αν αλλάξει η εμφάνιση των υπαρχουσών δερματικών βλαβών, ενημερώστε το γιατρό σας.

- Έχουν υπάρξει περιστατικά καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων των σπανίων τύπων, σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν ανταγωνιστές του TNF, τα οποία κάποιες φορές κατέληξαν σε θάνατο (βλ. πιο κάτω «Παιδιά και Έφηβοι»).

Άλλες διαταραχές

- Οι ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), ή που καπνίζουν βαριά, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου κατά τη θεραπεία με Cimzia. Εάν έχετε ΧΑΠ ή καπνίζετε βαριά, πρέπει να συζητήσετε με το γιατρό σας αν η θεραπεία με έναν αντι-TNF παράγοντα είναι κατάλληλη για εσάς.
- Εάν έχετε μια διαταραχή του νευρικού συστήματος, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, ο γιατρός σας θα αποφασίσει για το εάν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Cimzia.
- Σε ορισμένους ασθενείς, ο οργανισμός μπορεί να μην παράγει αρκετά κύτταρα του αίματος ώστε να μπορεί να καταπολεμά τις λοιμώξεις ή να μπορεί να σταματήσει τις αιμορραγίες. Αν αναπτύξετε εμμένοντα πυρετό, εμφανίζετε εύκολα μώλωπες ή αιμορραγείτε πολύ εύκολα ή είστε πολύ χλωμός, καλέστε αμέσως το γιατρό σας. Αυτός μπορεί να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία σας με το Cimzia.
- Όχι συχνά, μπορεί να εμφανίσετε ενδείξεις και συμπτώματα μιας νόσου που ονομάζεται λύκος (π.χ. εξάνθημα που επιμένει, πυρετό, πόνο στις αρθρώσεις και κόπωση). Εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία σας με το Cimzia.

Εμβολιασμοί

- Ενημερώστε τον γιατρό σας αν υποβληθήκατε ή πρόκειται να υποβληθείτε σε εμβολιασμό. Δεν πρέπει να παίρνετε ορισμένα (από ζώντες μικροοργανισμούς) εμβόλια, ενώ χρησιμοποιείτε το Cimzia.
- Ορισμένοι εμβολιασμοί μπορεί να προκαλέσουν λοιμώξεις. Εάν λάβατε το Cimzia κατά τη διάρκεια κύησης, το βρέφος διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της λοίμωξης έως πέντε περίπου μήνες μετά τη τελευταία δόση του φαρμάκου που χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της κύησης. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον παιδίατρο και άλλους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη θεραπεία σας με το Cimzia, έτσι ώστε να αποφασίσουν εάν το βρέφος πρέπει να υποβληθεί σε οποιοδήποτε εμβολιασμό.

Χειρουργικές επεμβάσεις ή οδοντιατρικές διαδικασίες

- Επικοινωνήστε με το γιατρό σας αν πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργικές επεμβάσεις ή οδοντιατρικές διαδικασίες. Ενημερώστε το χειρουργό ή οδοντίατρό σας πριν διεξάγει τη διαδικασία ότι υποβάλλεστε σε θεραπεία με Cimzia δείχνοντάς του την Ειδική Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς.

Παιδιά και έφηβοι

Το Cimzia δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Cimzia

ΔΕΝ πρέπει να παίρνετε το Cimzia αν χρησιμοποιείτε τα παρακάτω φάρμακα, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας:

- anakinra
- abatacept

Εάν έχετε ερωτήσεις, παρακαλείσθε να ρωτήσετε το γιατρό σας.

Το Cimzia μπορεί να λαμβάνεται ταυτόχρονα με:

- μεθοτρεξάτη,
- κορτικοστεροειδή, ή
- πανσίπονα, συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (που ονομάζονται επίσης ΜΣΑΦ).

Ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε, έχετε λάβει πρόσφατα ή μπορεί να λάβετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είσθε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είσθε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο.

Το Cimzia θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, συζητήστε με τον γιατρό σχετικά με τη λήψη επαρκών αντισυλληπτικών μέτρων κατά τη χρήση του Cimzia.

Για γυναίκες που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο αντισύλληψης για 5 μήνες μετά την τελευταία δόση του Cimzia.

Εάν λάβατε το Cimzia κατά τη διάρκεια κύησης, το βρέφος διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον παιδίατρο και άλλους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη θεραπεία σας με το Cimzia, πριν το βρέφος υποβληθεί σε οποιοδήποτε εμβολιασμό (για περισσότερες πληροφορίες βλ. παράγραφο για εμβολιασμούς).

Το Cimzia μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Cimzia μπορεί να επηρεάσει σε μικρό βαθμό την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Αφού πάρετε το Cimzia μπορεί να παρατηρηθεί ζάλη (συμπεριλαμβανομένου του περιστροφικού ιλίγγου, της θαμπής όρασης και της κόπωσης).

Το Cimzia περιέχει οξικό νάτριο και χλωριούχο νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 400 mg, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Cimzia

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

- Η δόση έναρξης για ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι 400 mg χορηγούμενα τις εβδομάδες 0, 2 και 4.
- Στη συνέχεια ακολουθεί δόση συντήρησης 200 mg κάθε 2 εβδομάδες. Εάν παρουσιάσετε ανταπόκριση στο φάρμακο, ο γιατρός μπορεί να σας συνταγογραφήσει ένα εναλλακτικό δοσολογικό σχήμα συντήρησης των 400 mg κάθε 4 εβδομάδες.
- Κατά τη διάρκεια της χρήσης του Cimzia, η χορήγηση μεθοτρεξάτης συνεχίζεται. Εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη, μπορεί να χορηγηθεί μόνο το Cimzia.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

- Η δόση έναρξης για ενήλικες με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα είναι 400 mg χορηγούμενα τις εβδομάδες 0, 2 και 4.
- Ακολουθεί δόση συντήρησης 200 mg κάθε 2 εβδομάδες (από την εβδομάδα 6) ή 400 mg κάθε 4 εβδομάδες (από την εβδομάδα 8) σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε λάβει το Cimzia για τουλάχιστον 1 χρόνο και έχετε εμφανίσει ανταπόκριση στο φάρμακο, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μειωμένη δόση συντήρησης 200 mg κάθε 4 εβδομάδες.

Ψωριασική αρθρίτιδα

- Η δόση έναρξης για ενήλικες με ψωριασική αρθρίτιδα είναι 400 mg χορηγούμενα τις εβδομάδες 0, 2 και 4.
- Στη συνέχεια ακολουθεί δόση συντήρησης 200 mg κάθε 2 εβδομάδες. Εάν παρουσιάσετε ανταπόκριση στο φάρμακο, ο γιατρός μπορεί να σας συνταγογραφήσει ένα εναλλακτικό δοσολογικό σχήμα συντήρησης των 400 mg κάθε 4 εβδομάδες.
- Κατά τη διάρκεια της χρήσης του Cimzia, η χορήγηση μεθοτρεξάτης συνεχίζεται. Εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη, μπορεί να χορηγηθεί μόνο το Cimzia.

Ψωρίαση κατά πλάκας

- Η δόση έναρξης για ενήλικες με ψωρίαση κατά πλάκας είναι 400 mg κάθε 2 εβδομάδες με χορήγηση στις εβδομάδες 0, 2 και 4.
- Αυτή ακολουθείται από δόση συντήρησης 200 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 400 mg κάθε 2 εβδομάδες σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Τρόπος χορήγησης του Cimzia

Το Cimzia θα χορηγείται συνήθως σε εσάς από εξειδικευμένο γιατρό ή επαγγελματία υγείας. Το Cimzia χορηγείται είτε σε μία (δόση 200 mg) ή σε δύο ενέσεις (δόση 400 mg) κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση, σε συντομογραφία SC). Η ένεση συνήθως χορηγείται στον μηρό ή στην κοιλιακή χώρα. Ωστόσο, μην κάνετε ενέσεις σε περιοχές όπου το δέρμα είναι κόκκινο, μελανιασμένο ή σκληρό.

Οδηγίες για την αυτοχορήγηση της ένεσης Cimzia

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση, ο γιατρός σας θα σας επιτρέψει επίσης να χορηγήσετε το Cimzia ο ίδιος. Παρακαλούμε διαβάστε τις οδηγίες στο τέλος του φυλλαδίου αυτού για τον τρόπο με τον οποίο χορηγείται η ένεση του Cimzia.

Αν ο ιατρός σας σάς έχει επιτρέψει να αυτοχορηγείτε την ένεση, πρέπει να επικοινωνήσετε ξανά μαζί του, προτού συνεχίσετε την αυτοχορήγηση:

- έπειτα από 12 εβδομάδες, αν έχετε ρευματοειδή αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα ή
- έπειτα από 16 εβδομάδες, αν έχετε ψωρίαση κατά πλάκας.

Αυτό πρέπει να γίνεται ώστε ο ιατρός να προσδιορίζει αν το Cimzia λειτουργεί για εσάς ή αν θα πρέπει να εξεταστεί η λήψη άλλης θεραπείας.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Cimzia από την κανονική

Εάν ο γιατρός σας, σας επέτρεψε να χορηγήσετε ο ίδιος την ένεση του Cimzia και τυχαία χορηγήσατε περισσότερο συχνά την ένεση από όσο σας έχει συστήσει, πρέπει να συμβουλευτείτε το γιατρό σας. Να παίρνετε πάντα την Ειδική Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς και το εξωτερικό κουτί από τη συσκευασία του Cimzia μαζί σας, ακόμη και αν είναι άδειο.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Cimzia

Εάν ο γιατρός σας, σας επέτρεψε να χορηγήσετε ο ίδιος την ένεση και ξεχάσατε να την χορηγήσετε, πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση του Cimzia μόλις το θυμηθείτε. Στη συνέχεια, μιλήστε με τον ιατρό σας και προβείτε στις ενέσεις στις ακόλουθες δόσεις, σύμφωνα με τις οδηγίες.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Cimzia

Μη σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Cimzia χωρίς πρώτα να συμβουλευτείτε το γιατρό σας. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε **ΑΜΕΣΩΣ** το γιατρό σας αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

- σοβαρό εξάνθημα, κνίδωση ή άλλα σημεία αλλεργικής αντίδρασης (φαγούρα)
- οίδημα του προσώπου, των χεριών, των ποδιών (αγγειοοίδημα)
- πρόβλημα στην αναπνοή, στην κατάποση (πολλά αίτια για τα συμπτώματα αυτά)
- δύσπνοια κατά την άσκηση ή κατά την κατάκλιση ή οίδημα στα πόδια (καρδιακή ανεπάρκεια)
- συμπτώματα αιματολογικών διαταραχών, όπως εμμένων πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα (πανκυτταροπενία, αναιμία, χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων)
- σοβαρά δερματικά εξανθήματα. Αυτά μπορούν να εμφανιστούν ως κοκκινωπές κηλίδες σε σχήμα στόχου ή κυκλικές κηλίδες που έχουν συχνά φουσκάλες στο κέντρο επάνω στον κορμό, απολέπιση του δέρματος, έλκη στο στόμα, το λαιμό, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια και μπορεί να προηγηθεί πυρετός και συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά της γρίπης. (σύνδρομο Stevens-Johnson)

Ενημερώστε τον γιατρό σας **ΤΟ ΣΥΝΤΟΜΟΤΕΡΟ ΔΥΝΑΤΟΝ** αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

- σημεία λοίμωξης όπως πυρετός, αίσθημα κακουχίας, πληγές, οδοντιατρικά προβλήματα, αίσθημα καύσου κατά την ούρηση
- αισθάνεστε αδυναμία ή κόπωση
- βήχα
- μυρμήγκιασμα
- αιμωδία
- διπλωπία
- αδυναμία στα άνω ή κάτω άκρα
- εξογκώματα ή ανοικτές πληγές, που δεν κλείνουν

Τα συμπτώματα που περιγράφονται παραπάνω μπορεί να οφείλονται σε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρονται παρακάτω, και οι οποίες έχουν παρατηρηθεί με το Cimzia:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- βακτηριακές λοιμώξεις σε οποιαδήποτε περιοχή (συλλογή πύου)
- ιογενείς λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένου του επιχείλιου έρπητα, του έρπητα ζωστήρα και της γρίπης)
- πυρετός
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- εξάνθημα ή κνησμός
- κεφαλαλγίες (συμπεριλαμβανομένων των ημικρανιών)
- αισθητηριακές ανωμαλίες, όπως αιμωδία, μυρμήγκιασμα, αίσθημα καύσου
- αίσθημα αδυναμίας και γενικής αδιαθεσίας
- πόνος
- αιματολογικές διαταραχές
- ηπατικά προβλήματα
- αντιδράσεις στη θέση ένεσης
- ναυτία

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 100 άτομα):

- αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αλλεργικής ρινίτιδας και αλλεργικών αντιδράσεων στο φάρμακο (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας)
- αντίσωμα κατά φυσιολογικού ιστού
- καρκίνοι του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος όπως λέμφωμα και λευχαιμία
- συμπαγείς καρκίνοι στα όργανα
- δερματικοί καρκίνοι, προ-καρκινικές βλάβες του δέρματος
- καλοήθεις (μη καρκινικοί) όγκοι και κύστες (συμπεριλαμβανομένων εκείνων του δέρματος)
- καρδιακά προβλήματα συμπεριλαμβανομένης της εξασθένησης του καρδιακού μυ, της καρδιακής ανεπάρκειας, της καρδιακής προσβολής, της θωρακικής δυσφορίας ή του

αισθήματος πίεσης στο θώρακα, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός, συμπεριλαμβανομένων των άτακτων καρδιακών παλμών

- οίδημα (πρήξιμο στο πρόσωπο ή στα πόδια)
- συμπτώματα ερυθματώδους λύκου (νόσος του ανοσοποιητικού / συνδετικού ιστού) (πόνος στις αρθρώσεις, εξανθήματα στο δέρμα, φωτοευαισθησία και πυρετός)
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων
- σηψαιμία (σοβαρή λοίμωξη που μπορεί να οδηγήσει σε οργανική ανεπάρκεια, καταπληξία ή θάνατο)
- λοίμωξη από φυματίωση
- μυκητιασικές λοιμώξεις (παρατηρούνται όταν μειώνεται η ικανότητα καταπολέμησης λοιμώξεων)
- αναπνευστικές διαταραχές και φλεγμονή (συμπεριλαμβανομένου του άσθματος, της δύσπνοιας, του βήχα, αποκλεισμός των παραρρινίων κόλπων, πλευρίτιδα, ή δυσκολία στην αναπνοή)
- στομαχικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένης της συλλογής υγρού στην κοιλιακή χώρα, ελκών (συμπεριλαμβανομένων των ελκών στο στοματικό βλεννογόνο), της διάτρησης, της διάτασης, της φλεγμονής, της πύρωσης, της ενόχλησης, της ξηρότητας του στοματικού βλεννογόνου
- διαταραχές των χοληφόρων
- μυϊκά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων μυϊκών ενζύμων
- μεταβολές στα επίπεδα διαφόρων αλάτων στο αίμα
- μεταβολές στα επίπεδα χοληστερόλης και λιπιδίων αίματος
- θρόμβοι αίματος στις φλέβες ή τους πνεύμονες
- αιμορραγία ή μώλωπες
- αλλαγή των αριθμών κυττάρων του αίματος, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), της μείωσης των αιμοπεταλίων, της αύξησης των αιμοπεταλίων
- οίδημα των λεμφαδένων
- γριπώδη συμπτώματα, ρίγος, αλλαγή της αντίληψης θερμοκρασίας, νυκτερινοί ιδρώτες, εξάψεις
- άγχος και διαταραχές της διάθεσης όπως κατάθλιψη, διαταραχές της όρεξης, αλλαγή βάρους
- εμβοές των αυτιών
- ίλιγγος (ζάλη)
- αίσθημα λιποθυμίας, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας συνείδησης
- νευρικές διαταραχές στα άκρα, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων αιμοδίας, μυρμηγκιάσματος, αισθήματος καύσου, ζάλης, τρόμου
- δερματικές διαταραχές όπως νεοεμφανιζόμενη ή επιδεινούμενη ψωρίαση, φλεγμονή του δέρματος (όπως το έκζεμα), διαταραχές ιδρωτοποιών αδένων, έλκη, φωτοευαισθησία, ακμή, απώλεια τριχωτού, αποχρωματισμός, διαχωρισμός των ονύχων, ξηροδερμία και κακώσεις
- μειωμένη δυνατότητα επούλωσης
- νεφρικές διαταραχές και διαταραχές του ουροποιητικού συμπεριλαμβανομένης της βεβαρημένης νεφρικής λειτουργίας, αίματος στα ούρα και διαταραχών της ούρησης
- διαταραχές του καταμήνιου κύκλου (της περιόδου) συμπεριλαμβανομένης της έλλειψης αιμορραγίας, ή της έντονης ή ακατάστατης αιμορραγίας
- διαταραχές των μαστών
- φλεγμονή των οφθαλμών και των βλεφάρων, διαταραχές της όρασης, διαταραχές δακρύρροιας
- αύξηση ορισμένων αιματολογικών παραμέτρων (αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος)
- παρατεταμένοι χρόνοι πήξης

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 1.000 άτομα):

- καρκίνος του γαστρεντερικού συστήματος, μελάνωμα
- φλεγμονή των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα)
- εγκεφαλικό επεισόδιο, αποκλεισμός αιμοφόρων αγγείων (αρτηριοσκλήρυνση), κακή κυκλοφορία αίματος η οποία προκαλεί μούδιασμα και ωχρότητα στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών (φαινόμενο Raynaud), αποχρωματισμός του δέρματος με πορφυρά στίγματα, πιθανή εμφάνιση μικρών αγγείων κοντά στην επιφάνεια του δέρματος
- φλεγμονή του περικαρδίου
- καρδιακή αρρυθμία
- διόγκωση του σπληνός

- αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων
- μη φυσιολογική μορφολογία λευκοκυττάρων
- σχηματισμός χολολίθων
- νεφρολογικά προβλήματα (συμπεριλαμβανομένης της νεφρίτιδας)
- διαταραχές του ανοσοποιητικού όπως σαρκοειδωση (εξάνθημα, πόνος στις αρθρώσεις, πυρετός), ορονοσία, φλεγμονή του λιπώδους ιστού, αγγειονευρωτικό οίδημα (οίδημα των χειλέων, του προσώπου, του φάρυγγα)
- διαταραχές του θυρεοειδούς (βρογχοκήλη, κόπωση, απώλεια βάρους)
- αυξημένα επίπεδα σιδήρου στο σώμα
- αύξηση των επιπέδων ουρικού οξέος αίματος
- απόπειρα αυτοκτονίας, νοητική διαταραχή, παραλήρημα
- φλεγμονή στα ακουστικά ή οπτικά νεύρα ή νεύρα του προσώπου, διαταραχή του συντονισμού ή της ισορροπίας
- αυξημένη κινητικότητα γαστρεντερικού
- συρίγγιο (με έκταση από το ένα όργανο στο άλλο) (οιασδήποτε θέσης)
- διαταραχές του στοματικού βλεννογόνου όπως άλγος κατά την κατάποση
- απολέπιση, φλυκταίνωση, διαταραχή της υφής του τριχώματος,
- σεξουαλική δυσλειτουργία
- σπασμοί
- επιδείνωση μίας κατάστασης που ονομάζεται δερματομυοσίτιδα (παρατηρείται σαν δερματικό εξάνθημα που συνοδεύεται από μυϊκή αδυναμία)
- σύνδρομο Stevens-Johnson (μία σοβαρή δερματική κατάσταση της οποίας τα πρώιμα συμπτώματα περιλαμβάνουν κακουχία, πυρετό, πονοκέφαλο και εξάνθημα)
- φλεγμονώδες δερματικό εξάνθημα (πολύμορφο ερύθημα)
- λειχηνοειδείς αντιδράσεις (κνηστώδες δερματικό εξάνθημα κοκκινωπού-μοβ χρώματος ή/και νηματοειδείς λευκές-γκρίζες γραμμές στους βλεννογόνους)

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- πολλαπλή σκλήρυνση *
- Σύνδρομο Guillain-Barré *
- Καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος) *
- Σάρκωμα Kaposi, μια σπάνια μορφή καρκίνου που σχετίζεται με λοίμωξη από τον ιό του ανθρώπινου έρπητα τύπου 8. Το σάρκωμα Kaposi εμφανίζεται συχνότερα με τη μορφή πορφυρών βλαβών του δέρματος.

* Οι ενέργειες αυτές έχουν συσχετισθεί με την κατηγορία των φαρμάκων αυτών, αλλά η συχνότητα εμφάνισής τους με το Cimzia δεν είναι γνωστή.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Όταν το Cimzia χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση άλλων ασθενειών, παρατηρούνται οι παρακάτω όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- στένωση του γαστρεντερικού σωλήνα (στένωση τμήματος του πεπτικού συστήματος)
- αποφράξεις του γαστρεντερικού σωλήνα (αποκλεισμοί του πεπτικού συστήματος)
- επιδείνωση της γενικής φυσικής κατάστασης
- αυτόματη αποβολή
- αζωοσπερμία (έλλειψη παραγωγής σπέρματος)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Cimzia

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης, που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευή τύπου πέννας μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

Οι προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας μπορούν να φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) για μία μόνο περίοδο έως 10 ημέρες με προστασία από το φως. Στο τέλος αυτής της περιόδου οι προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας **πρέπει να χρησιμοποιηθούν ή να απορριφθούν**.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο αν το διάλυμα έχει αποχρωματιστεί, θολώσει ή αν βλέπετε μέσα του σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Cimzia

- η δραστική ουσία είναι η κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε ένα ml.
- τα άλλα συστατικά είναι: οξικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ένεση (βλ. «το Cimzia περιέχει οξικό νάτριο και χλωριούχο νάτριο» στην παράγραφο 2.)

Εμφάνιση του Cimzia και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Cimzia διατίθεται ως ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας (AutoClicks) έτοιμη για χρήση. Το διάλυμα είναι διαυγές έως ιριδίζον γαλακτώδες, άχρωμο έως κίτρινο.

Ένα κουτί Cimzia περιέχει:

- δύο προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας AutoClicks διαλύματος, και
- δύο τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα (για τον καθαρισμό των περιοχών που έχουν επιλεγεί για την ένεση).

Διατίθενται συσκευασίες με 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας και 2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα, μια συσκευασία πολλών τεμαχίων που περιέχει 6 (3 συσκευασίες των 2) προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας και 6 (3 συσκευασίες των 2) τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα και μια συσκευασία πολλών τεμαχίων που περιέχει 10 (5 συσκευασίες των 2) προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας και 10 (5 συσκευασίες των 2) τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Βρυξέλλες

Βέλγιο

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien
UCB Pharma SA/NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

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

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika
UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

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

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland
UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Norge
UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Sverige

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

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}

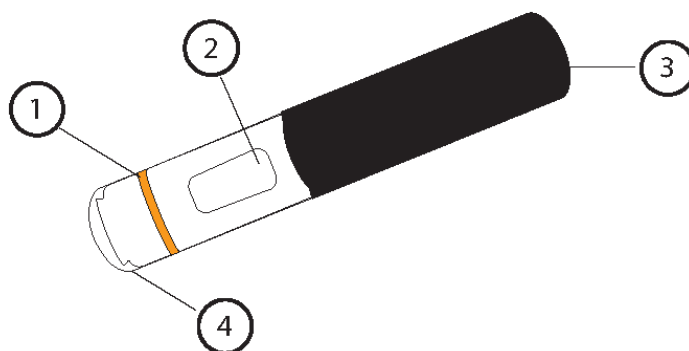
Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΝΕΣΗΣ ΤΟΥ CIMZIA ΜΕ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ

Μετά την κατάλληλη εκπαίδευση, ο ασθενής μπορεί να χορηγήσει ο ίδιος την ένεση ή η ένεση μπορεί να χορηγηθεί από άλλο άτομο, για παράδειγμα συγγενή ή φίλο. Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν τον τρόπο χρήσης της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας (AutoClicks) για τη χορήγηση της ένεσης του Cimzia. Παρακαλούμε διαβάστε προσεκτικά τις οδηγίες και ακολουθήστε τις βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο επαγγελματίας υγείας θα σας συμβουλευθεί σχετικά με την τεχνική αυτοχορήγησης της ένεσης. Μην προσπαθήσετε να την αυτοχορηγήσετε παρά μόνον αφού θα είστε σίγουρος ότι καταλαβαίνετε πώς να προετοιμάσετε και να χορηγήσετε την ένεση.

Ακολουθεί εικόνα της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας AutoClicks.



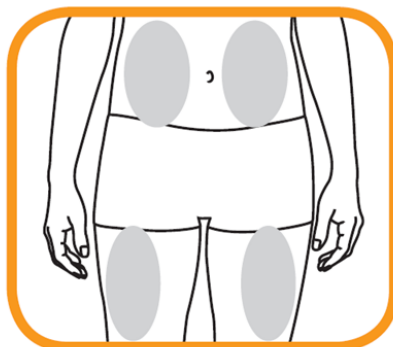
- 1: Πορτοκαλί ταινία
- 2: Παράθυρο παρατήρησης
- 3: Μαύρη λαβή
- 4: Διαυγές κάλυμμα

1. Προετοιμασία

- Αφαιρέστε τη συσκευασία του Cimzia από το ψυγείο.
- Εάν η σφράγιση λείπει ή έχει σπάσει – μην χρησιμοποιήσετε το προϊόν και επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό σας.
- Απομακρύνετε τα παρακάτω αντικείμενα από τη συσκευασία του Cimzia και συγκεντρώστε τα σε μία καθαρή, επίπεδη επιφάνεια:
 - Μία ή δύο προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας AutoClicks, ανάλογα με τη δόση που σας έχει συνταγογραφηθεί
 - Ένα ή δύο τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα
- Κοιτάξτε την ημερομηνία λήξης στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας και στη συσκευασία. Μην χρησιμοποιείτε το Cimzia μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μετά από την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.
- Αφήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας AutoClicks να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Γι' αυτό θα απαιτηθούν 30 έως 45 λεπτά. Αυτό θα βοηθήσει να μειωθεί η ενόχληση κατά τη χορήγηση της ένεσης.
 - Μην θερμαίνετε το φάρμακο – αφήστε το να θερμανθεί από μόνο του.
 - Μην αφαιρείτε το καπάκι έως ότου είσαστε έτοιμοι για την ένεση.
- Πλύνετε καλά τα χέρια σας.

2. Επιλογή και προετοιμασία της θέσης ένεσης

- Επιλέξτε μία θέση στον μηρό ή στην κοιλιακή σας χώρα.



- Κάθε καινούργια ένεση πρέπει να χορηγείται σε διαφορετική θέση από τη θέση της προηγούμενης ένεσης.
 - Να μην χορηγείτε την ένεση σε περιοχή όπου το δέρμα εμφανίζει ερυθρότητα, μώλωπες ή είναι σκληρό.
 - Σκουπίστε τη θέση της ένεσης με το τολύπιο εμποτισμένο με οινόπνευμα που περιέχεται στο κουτί, εφαρμόζοντας κυκλικές κινήσεις με φορά από μέσα προς τα έξω.
 - Μην αγγίζετε ξανά την περιοχή πριν την ένεση.

3. Ένεση

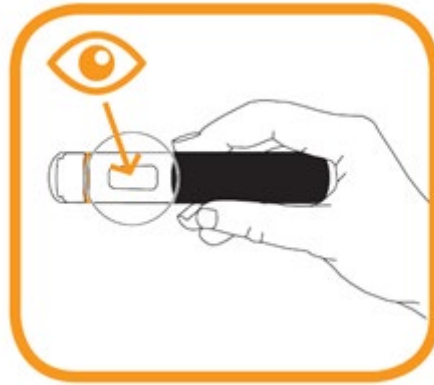
- Η συσκευή τύπου πένας AutoClicks έχει σχεδιαστεί για να λειτουργεί με ακρίβεια και ασφάλεια. Ωστόσο, εάν σε οποιοδήποτε από τα παρακάτω βήματα παρουσιαστεί πρόβλημα ή/και δεν αισθάνεστε σίγουροι για τη διαδικασία της ένεσης, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Μην ανακινείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.



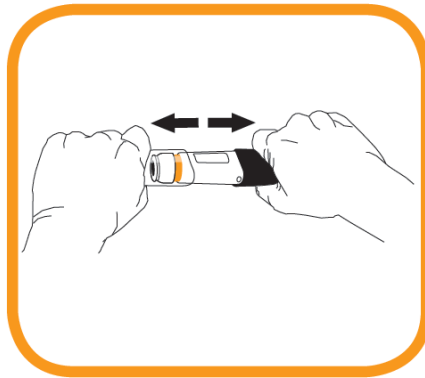
Ελέγξτε το φάρμακο μέσω του παραθύρου παρατήρησης.

- Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εάν το διάλυμα έχει αποχρωματιστεί, θολώσει ή αν βλέπετε σωματίδια μέσα σε αυτό.

- Ενδέχεται να δείτε φυσαλίδες αέρα - αυτό είναι φυσιολογικό. Η υποδόρια ένεση η οποία περιέχει φυσαλίδες αέρα είναι ακίνδυνη.



- Κρατήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας με το ένα χέρι γύρω από τη μαύρη λαβή.
- Κρατήστε το διαυγές κάλυμμα με το άλλο χέρι και τραβήξτε το σε ευθεία γραμμή. Μην στριφογυρίζετε το καπάκι όταν το αφαιρείτε, καθώς κάτι τέτοιο θα μπορούσε να μπλοκάρει τον εσωτερικό μηχανισμό.



- Κάνετε την ένεση εντός 5 λεπτών από την αφαίρεση του πώματος. **Μην ξαναβάλετε το πώμα.**
- Το ρύγχος της βελόνας έχει πλέον αποκαλυφθεί παρόλο που είναι αθέατο. Μην προσπαθήσετε να αγγίξετε τη βελόνα καθώς αυτό μπορεί να ενεργοποιήσει την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας. Κρατήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε ευθεία γραμμή (σε γωνία 90 μοιρών) πάνω στο δέρμα στο σημείο που προηγουμένως είχε καθαριστεί («θέση της ένεσης»).



- Πιέστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σταθερά πάνω στο δέρμα. Η ένεση αρχίζει μόλις ακουστεί το πρώτο «κλικ» και εξαφανιστεί η πορτοκαλί ταινία στο κάτω μέρος της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας.



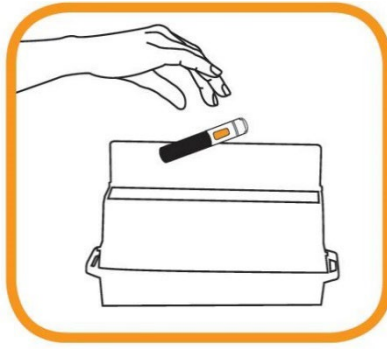
- Συνεχίστε να κρατάτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σταθερά στη θέση της πάνω στο δέρμα έως ότου ακουστεί ένα δεύτερο «κλικ» και το παράθυρο παρατήρησης γίνει πορτοκαλί. Αυτό μπορεί να διαρκέσει έως και 15 δευτερόλεπτα. Μετά από αυτό η ένεση θα έχει ολοκληρωθεί. Εάν το παράθυρο παρατήρησης γίνει πορτοκαλί και ακούσετε δεύτερο «κλικ», αυτό σημαίνει ότι η ένεση έχει ολοκληρωθεί. Εάν δεν αισθάνεστε σίγουροι για τη διαδικασία της ένεσης, επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Μην προσπαθήσετε να επαναλάβετε τη διαδικασία της ένεσης χωρίς να έχετε επικοινωνήσει με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.



- Η βελόνα θα επιστρέψει αυτόματα στην άδεια συσκευή τύπου πένας. Μην προσπαθήσετε να αγγίξετε τη βελόνα.
- Μπορείτε πλέον να απομακρύνετε τη χρησιμοποιημένη συσκευή τύπου πένας τραβώντας την από το δέρμα προσεκτικά προς τα πάνω.
- Χρησιμοποιώντας ένα κομμάτι γάζας ασκήστε πίεση στη θέση ένεσης για λίγα δευτερόλεπτα.
 - Μην τρίβετε την θέση της ένεσης.
 - Μπορείτε να καλύψετε τη θέση ένεσης με μικρό αυτοκόλλητο επίδεσμο, αν είναι απαραίτητο.

4. Μετά τη χρήση

- Μην επαναχρησιμοποιείτε τη συσκευή τύπου πένας. Δεν χρειάζεται να επανατοποθετήσετε το κάλυμμα.
- Μετά την ένεση, απορρίψτε αμέσως τη(τις) χρησιμοποιημένη(ες) συσκευή(ές) τύπου πένας σε ειδικό περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας, του νοσηλευτή ή του φαρμακοποιού.



- Ο περιέκτης πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν τον βλέπουν και δεν τον φθάνουν τα παιδιά.
- Εάν πρέπει να χορηγήσετε και δεύτερη ένεση σύμφωνα με τη συνταγή του γιατρού σας, επαναλάβετε τη διαδικασία της ένεσης ξεκινώντας από το Βήμα 2.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Cimzia 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο διανομής δόσης κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Cimzia και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Cimzia
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Cimzia
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Cimzia
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Ο γιατρός σας θα σας δώσει επίσης μια Ειδική Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς, που περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφαλείας, που πρέπει να γνωρίζετε πριν σας δοθεί το Cimzia και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό. Η Ειδική Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς πρέπει να φυλάσσεται μαζί σας .

1. Τι είναι το Cimzia και ποια είναι η χρήση του

Το Cimzia περιέχει τη δραστική ουσία κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη, η οποία είναι ένα ανθρώπινο κλάσμα αντισώματος. Τα αντισώματα είναι πρωτεΐνες που αναγνωρίζουν ειδικά και συνδέονται με άλλες πρωτεΐνες. Το Cimzia συνδέεται με μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη, τον παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (TNFα). Συνεπώς, αυτός ο TNFα αναστέλλεται από το Cimzia και έτσι μειώνονται οι φλεγμονώδεις νόσοι, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα και η ψωρίαση. Τα φάρμακα που συνδέονται με τον TNFα, ονομάζονται επίσης ανταγωνιστές του TNF .

Το Cimzia χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τις ακόλουθες φλεγμονώδεις νόσους:

- **ρευματοειδής αρθρίτιδα,**
- **αξονική σπονδυλαρθρίτιδα** (συμπεριλαμβανομένης της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας),
- **ψωριασική αρθρίτιδα,**
- **ψωρίαση κατά πλάκας**

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Cimzia χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων. Εάν έχετε μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, ενδέχεται αρχικά να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα, συνήθως μεθοτρεξάτη. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά τα φάρμακα, θα σας χορηγηθεί Cimzia σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη, το Cimzia μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία.

Το Cimzia σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη μπορεί, επίσης, να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της σοβαρής, ενεργού και προϊούσας ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε περιπτώσεις στις οποίες δεν έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν θεραπεία με μεθοτρεξάτη ή με άλλα φάρμακα.

Το Cimzia, το οποίο θα λαμβάνετε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, χρησιμοποιείται για:

- τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της νόσου σας,
- την επιβράδυνση της βλάβης που προκαλεί η νόσος στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεων,
- τη βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας και την εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Το Cimzia χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της σοβαρής ενεργού αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (η οποία ορισμένες φορές αναφέρεται ως αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα). Αυτές οι νόσοι είναι φλεγμονώδεις νόσοι της σπονδυλικής στήλης.

Εάν έχετε αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα, αρχικά θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά τα φάρμακα, θα σας χορηγηθεί Cimzia για:

- τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της νόσου σας,
- τη βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας και την εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Cimzia χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας. Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων, η οποία συνήθως συνοδεύεται από ψωρίαση. Εάν έχετε ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα, αρχικά θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα, συνήθως μεθοτρεξάτη. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά τα φάρμακα, θα σας χορηγηθεί Cimzia σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη για:

- τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της νόσου σας,
- τη βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας και την εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων.

Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη, το Cimzia μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Το Cimzia χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας. Η ψωρίαση κατά πλάκας είναι μια φλεγμονώδης νόσος του δέρματος και μπορεί να επηρεάσει, επίσης, το τριχωτό της κεφαλής και τα νύχια σας.

Το Cimzia χρησιμοποιείται για τη μείωση της φλεγμονής του δέρματος και άλλων σημείων και συμπτωμάτων της νόσου σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Cimzia

ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε το Cimzia:

- Σε περίπτωση **ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ** (υπερευαισθησίας) στην κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν έχετε σοβαρή λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της ενεργής **ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ**.
- Εάν έχετε μέτρια έως σοβαρή **ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**. Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε παρουσιάσει ή παρουσιάζετε σοβαρή καρδιακή κατάσταση.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσηλευτή σας πριν χρησιμοποιήσετε το Cimzia αν ισχύει για εσάς οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

Αλλεργικές αντιδράσεις

- Εάν παρουσιάσετε **ΑΛΛΕΡΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ** όπως πόνο στο στήθος, εμβοές, ζάλη, οίδημα ή εξάνθημα, σταματήστε τη χρήση του Cimzia και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας **ΑΜΕΣΩΣ**. Κάποιες από τις αντιδράσεις αυτές μπορεί να εμφανιστούν μετά την πρώτη χορήγηση του Cimzia.
- Εάν έχετε εμφανίσει στο παρελθόν αλλεργική αντίδραση στο λάτεξ.

Λοιμώξεις

- Εάν είχατε **ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΕΣ** ή **ΕΥΚΑΙΡΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ** ή άλλες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο των λοιμώξεων (όπως θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, τα οποία είναι φάρμακα που θα μπορούσαν να μειώσουν την ικανότητά σας να καταπολεμήσετε λοιμώξεις).
- Εάν έχετε μια λοίμωξη ή αν αναπτύξετε συμπτώματα όπως πυρετό, πληγές, κόπωση ή οδοντιατρικά προβλήματα. Μπορεί να εμφανίσετε λοιμώξεις πιο εύκολα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Cimzia, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών λοιμώξεων, ή σε σπάνιες περιπτώσεις λοιμώξεων απειλητικών για τη ζωή.
- Επειδή έχουν αναφερθεί περιστατικά **ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ** σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Cimzia, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για ενδείξεις και συμπτώματα φυματίωσης πριν να ξεκινήσετε το Cimzia. Οι εξετάσεις θα περιλαμβάνουν λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, ακτινογραφία θώρακα και ένα τεστ φυματίωσης. Οι εξετάσεις αυτές θα πρέπει να σημειωθούν στην προσωπική σας Ειδική Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς. Αν διαγνωσθεί λανθάνουσα (ανενεργή) φυματίωση μπορεί να πρέπει να πάρετε κατάλληλα αντιφυματικά φάρμακα πριν ξεκινήσετε το Cimzia. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθούν περιστατικά φυματίωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ακόμα και αν λαμβάνετε προληπτική θεραπεία για την φυματίωση. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είχατε φυματίωση ή εάν έχετε έλθει σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Εάν παρουσιάσετε συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, νωθρότητα, χαμηλός πυρετός), ή εμφανίσετε οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία με Cimzia, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.
- Εάν διατρέχετε κίνδυνο ή είστε φορέας του ιού ή έχετε ενεργή λοίμωξη από τον **ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β (HBV)**. Το Cimzia μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επανενεργοποίησης σε άτομα τα οποία είναι φορείς του ιού. Εάν συμβεί αυτό, θα πρέπει να διακόψετε τη χρήση του Cimzia. Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας εξετάσει για τον HBV πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Cimzia.

Καρδιακή ανεπάρκεια

- Εάν έχετε ήπια **ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ** και λαμβάνετε αγωγή με το Cimzia, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά η κατάσταση της πάθησής σας. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είχατε ή έχετε σοβαρή καρδιακή πάθηση. Εάν παρουσιάσετε νέα συμπτώματα ή υπάρξει επιδείνωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. δύσπνοια ή τα πόδια σας πρήζονται) θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι θα πρέπει να σταματήσετε τη θεραπεία με Cimzia.

Καρκίνος

- Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Cimzia ή άλλους ανταγωνιστές του TNF έχουν αναφερθεί όχι συχνά περιστατικά ορισμένων τύπων **ΚΑΡΚΙΝΟΥ**. Τα άτομα με σοβαρότερης μορφής ρευματοειδή αρθρίτιδα, που υποφέρουν από τη νόσο για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο από το μέσο κίνδυνο για να παρουσιάσουν έναν τύπο καρκίνου, που πλήττει το λεμφικό σύστημα, το οποίο λέγεται λέμφωμα. Εάν παίρνετε Cimzia, ο κίνδυνος να εμφανίσετε λέμφωμα ή άλλους καρκίνους μπορεί να αυξηθεί. Επίσης, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Cimzia παρατηρήθηκαν όχι συχνά περιστατικά καρκίνου του δέρματος εκτός μελανώματος. Εάν εμφανισθούν νέες δερματικές βλάβες κατά τη διάρκεια της

θεραπείας με Cimzia ή μετά από αυτή ή αν αλλάξει η εμφάνιση των υπαρχουσών δερματικών βλαβών, ενημερώστε το γιατρό σας.

- Έχουν υπάρξει περιστατικά καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων των σπανίων τύπων, σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν ανταγωνιστές του TNF, τα οποία κάποιες φορές κατέληξαν σε θάνατο (βλ. πιο κάτω «Παιδιά και Έφηβοι»).

Άλλες διαταραχές

- Οι ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), ή που καπνίζουν βαριά, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου κατά τη θεραπεία με Cimzia. Εάν έχετε ΧΑΠ ή καπνίζετε βαριά, πρέπει να συζητήσετε με το γιατρό σας αν η θεραπεία με έναν αντι-TNF παράγοντα είναι κατάλληλη για εσάς.
- Εάν έχετε μια διαταραχή του νευρικού συστήματος, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, ο γιατρός σας θα αποφασίσει για το εάν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Cimzia.
- Σε ορισμένους ασθενείς, ο οργανισμός μπορεί να μην παράγει αρκετά κύτταρα του αίματος ώστε να μπορεί να καταπολεμά τις λοιμώξεις ή να μπορεί να σταματήσει τις αιμορραγίες. Αν αναπτύξετε εμμένοντα πυρετό, εμφανίζετε εύκολα μώλωπες ή αιμορραγείτε πολύ εύκολα ή είστε πολύ χλωμός, καλέστε αμέσως το γιατρό σας. Αυτός μπορεί να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία σας με το Cimzia.
- Όχι συχνά, μπορεί να εμφανίσετε ενδείξεις και συμπτώματα μιας νόσου που ονομάζεται λύκος (π.χ. εξάνθημα που επιμένει, πυρετό, πόνο στις αρθρώσεις και κόπωση). Εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία σας με το Cimzia.

Εμβολιασμοί

- Ενημερώστε τον γιατρό σας αν υποβληθήκατε ή πρόκειται να υποβληθείτε σε εμβολιασμό. Δεν πρέπει να παίρνετε ορισμένα (από ζώντες μικροοργανισμούς) εμβόλια, ενώ χρησιμοποιείτε το Cimzia.
- Ορισμένοι εμβολιασμοί μπορεί να προκαλέσουν λοιμώξεις. Εάν λάβατε το Cimzia κατά τη διάρκεια κύησης, το βρέφος διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της λοίμωξης έως πέντε περίπου μήνες μετά τη τελευταία δόση του φαρμάκου που χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της κύησης. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον παιδίατρο και άλλους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη θεραπεία σας με το Cimzia, έτσι ώστε να αποφασίσουν εάν το βρέφος πρέπει να υποβληθεί σε οποιοδήποτε εμβολιασμό.

Χειρουργικές επεμβάσεις ή οδοντιατρικές διαδικασίες

- Επικοινωνήστε με το γιατρό σας αν πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργικές επεμβάσεις ή οδοντιατρικές διαδικασίες. Ενημερώστε το χειρουργό ή οδοντίατρό σας πριν διεξάγει τη διαδικασία ότι υποβάλλεστε σε θεραπεία με Cimzia δείχνοντάς του την Ειδική Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς.

Παιδιά και έφηβοι

Το Cimzia δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Cimzia

ΔΕΝ πρέπει να παίρνετε το Cimzia αν χρησιμοποιείτε τα παρακάτω φάρμακα, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας:

- anakinra
- abatacept

Εάν έχετε ερωτήσεις, παρακαλείσθε να ρωτήσετε το γιατρό σας.

Το Cimzia μπορεί να λαμβάνεται ταυτόχρονα με:

- μεθοτρεξάτη,
- κορτικοστεροειδή, ή
- πανσίοινα, συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (που ονομάζονται επίσης ΜΣΑΦ).

Ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε, έχετε λάβει πρόσφατα ή μπορεί να λάβετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο.

Το Cimzia θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τη λήψη επαρκών αντισυλληπτικών μέτρων κατά τη χρήση του Cimzia.

Για γυναίκες που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο αντισύλληψης για 5 μήνες μετά την τελευταία δόση του Cimzia.

Εάν λάβατε το Cimzia κατά τη διάρκεια κύησης, το βρέφος διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον παιδίατρο και άλλους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη θεραπεία σας με το Cimzia, πριν το βρέφος υποβληθεί σε οποιοδήποτε εμβολιασμό (για περισσότερες πληροφορίες βλ. παράγραφο για εμβολιασμούς).

Το Cimzia μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Cimzia μπορεί να επηρεάσει σε μικρό βαθμό την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Αφού πάρετε το Cimzia μπορεί να παρατηρηθεί ζάλη (συμπεριλαμβανομένου του περιστροφικού ιλίγγου, της θαμπής όρασης και της κόπωσης).

Το Cimzia περιέχει οξικό νάτριο και χλωριούχο νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 400 mg, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Cimzia

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

- Η δόση έναρξης για ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι 400 mg χορηγούμενα τις εβδομάδες 0, 2 και 4.
- Στη συνέχεια ακολουθεί δόση συντήρησης 200 mg κάθε 2 εβδομάδες. Εάν παρουσιάσετε ανταπόκριση στο φάρμακο, ο γιατρός μπορεί να σας συνταγογραφήσει ένα εναλλακτικό δοσολογικό σχήμα συντήρησης των 400 mg κάθε 4 εβδομάδες.
- Κατά τη διάρκεια της χρήσης του Cimzia, η χορήγηση μεθοτρεξάτης συνεχίζεται. Εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη, μπορεί να χορηγηθεί μόνο το Cimzia.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

- Η δόση έναρξης για ενήλικες με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα είναι 400 mg χορηγούμενα τις εβδομάδες 0, 2 και 4.
- Ακολουθεί δόση συντήρησης 200 mg κάθε 2 εβδομάδες (από την εβδομάδα 6) ή 400 mg κάθε 4 εβδομάδες (από την εβδομάδα 8) σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε λάβει το Cimzia για τουλάχιστον 1 χρόνο και έχετε εμφανίσει ανταπόκριση στο φάρμακο, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μειωμένη δόση συντήρησης 200 mg κάθε 4 εβδομάδες.

Ψωριασική αρθρίτιδα

- Η δόση έναρξης για ενήλικες με ψωριασική αρθρίτιδα είναι 400 mg χορηγούμενα τις εβδομάδες 0, 2 και 4.
- Στη συνέχεια ακολουθεί δόση συντήρησης 200 mg κάθε 2 εβδομάδες. Εάν παρουσιάσετε ανταπόκριση στο φάρμακο, ο γιατρός μπορεί να σας συνταγογραφήσει ένα εναλλακτικό δοσολογικό σχήμα συντήρησης των 400 mg κάθε 4 εβδομάδες.
- Κατά τη διάρκεια της χρήσης του Cimzia, η χορήγηση μεθοτρεξάτης συνεχίζεται. Εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη, μπορεί να χορηγηθεί μόνο το Cimzia.

Ψωρίαση κατά πλάκας

- Η δόση έναρξης για ενήλικες με ψωρίαση κατά πλάκας είναι 400 mg κάθε 2 εβδομάδες με χορήγηση στις εβδομάδες 0, 2 και 4.
- Αυτή ακολουθείται από δόση συντήρησης 200 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 400 mg κάθε 2 εβδομάδες σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Τρόπος χορήγησης του Cimzia

Το Cimzia θα χορηγείται συνήθως σε εσάς από εξειδικευμένο γιατρό ή επαγγελματία υγείας. Το Cimzia χορηγείται είτε σε μία (δόση 200 mg) ή σε δύο ενέσεις (δόση 400 mg) κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση, σε συντομογραφία SC). Η ένεση συνήθως χορηγείται στον μηρό ή στην κοιλιακή χώρα.

Ωστόσο, μην κάνετε ενέσεις σε περιοχές όπου το δέρμα είναι κόκκινο, μελανιασμένο ή σκληρό.

Οδηγίες για την αυτοχορήγηση της ένεσης Cimzia

Το ενέσιμο διάλυμα Cimzia σε φυσιγγίο διανομής δόσης (αναφέρεται επίσης ως «φάρμακο») προορίζεται για εφάπαξ χρήση σε συνδυασμό με την ηλεκτρομηχανική συσκευή χορήγησης ένεσης που ονομάζεται ana. Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση, ο γιατρός σας θα σας επιτρέψει να χορηγήσετε το Cimzia ο ίδιος. Παρακαλούμε διαβάστε τις οδηγίες στο τέλος του φυλλαδίου αυτού, καθώς και στο εγχειρίδιο χρήσης που παρέχεται με τη συσκευή χορήγησης ένεσης ana, για τον τρόπο με τον οποίο χορηγείται η ένεση του Cimzia. Ακολουθήστε προσεκτικά αυτές τις οδηγίες.

Αν ο ιατρός σας σάς έχει επιτρέψει να αυτοχορηγήσετε την ένεση, πρέπει να επικοινωνήσετε ξανά μαζί του, προτού συνεχίσετε την αυτοχορήγηση:

- έπειτα από 12 εβδομάδες, αν έχετε ρευματοειδή αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα ή
- έπειτα από 16 εβδομάδες, αν έχετε ψωρίαση κατά πλάκας.

Αυτό πρέπει να γίνεται ώστε ο ιατρός να προσδιορίζει αν το Cimzia λειτουργεί για εσάς ή αν θα πρέπει να εξεταστεί η λήψη άλλης θεραπείας.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Cimzia από την κανονική

Εάν ο γιατρός σας, σας επέτρεψε να χορηγήσετε ο ίδιος την ένεση του Cimzia και τυχαία χορηγήσατε περισσότερο συχνά την ένεση από όσο σας έχει συστήσει, πρέπει να συμβουλευτείτε το γιατρό σας. Να παίρνετε πάντα την Ειδική Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς και το εξωτερικό κουτί από τη συσκευασία του Cimzia μαζί σας, ακόμη και αν είναι άδειο.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Cimzia

Εάν ο γιατρός σας, σας επέτρεψε να χορηγήσετε ο ίδιος την ένεση και ξεχάσατε να την χορηγήσετε, πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση του Cimzia μόλις το θυμηθείτε. Στη συνέχεια μιλήστε με τον γιατρό σας και προβείτε στις ενέσεις των επόμενων δόσεων σύμφωνα με τις οδηγίες.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Cimzia

Μη σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Cimzia χωρίς πρώτα να συμβουλευτείτε το γιατρό σας. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε **ΑΜΕΣΩΣ** τον γιατρό σας αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

- σοβαρό εξάνθημα, κνίδωση ή άλλα σημεία αλλεργικής αντίδρασης (φαγούρα)
- οίδημα του προσώπου, των χεριών, των ποδιών (αγγειοοίδημα)
- πρόβλημα στην αναπνοή, στην κατάποση (πολλά αίτια για τα συμπτώματα αυτά)
- δύσπνοια κατά την άσκηση ή κατά την κατάκλιση ή οίδημα στα πόδια (καρδιακή ανεπάρκεια)
- συμπτώματα αιματολογικών διαταραχών, όπως εμμένων πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα (πανκυτταροπενία, αναιμία, χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων)
- σοβαρά δερματικά εξανθήματα. Αυτά μπορούν να εμφανιστούν ως κοκκινωπές κηλίδες σε σχήμα στόχου ή κυκλικές κηλίδες που έχουν συχνά φουσκάλες στο κέντρο επάνω στον κορμό, απολέπιση του δέρματος, έλκη στο στόμα, το λαιμό, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια και μπορεί να προηγηθεί πυρετός και συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά της γρίπης. (σύνδρομο Stevens-Johnson)

Ενημερώστε τον γιατρό σας **ΤΟ ΣΥΝΤΟΜΟΤΕΡΟ ΔΥΝΑΤΟΝ** αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

- σημεία λοίμωξης όπως πυρετός, αίσθημα κακουχίας, πληγές, οδοντιατρικά προβλήματα, αίσθημα καύσου κατά την ούρηση
- αισθάνεστε αδυναμία ή κόπωση
- βήχα
- μυρμήγκιασμα
- αιμωδία
- διπλωπία
- αδυναμία στα άνω ή κάτω άκρα
- εξογκώματα ή ανοικτές πληγές, που δεν κλείνουν

Τα συμπτώματα που περιγράφονται παραπάνω μπορεί να οφείλονται σε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρονται παρακάτω, και οι οποίες έχουν παρατηρηθεί με το Cimzia:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- βακτηριακές λοιμώξεις σε οποιαδήποτε περιοχή (συλλογή πύου)
- ιογενείς λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένου του επιχείλιου έρπητα, του έρπητα ζωστήρα και της γρίπης)
- πυρετός
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- εξάνθημα ή κνησμός
- κεφαλαλγίες (συμπεριλαμβανομένων των ημικρανιών)
- αισθητηριακές ανωμαλίες, όπως αιμωδία, μυρμήγκιασμα, αίσθημα καύσου
- αίσθημα αδυναμίας και γενικής αδιαθεσίας
- πόνος
- αιματολογικές διαταραχές
- ηπατικά προβλήματα
- αντιδράσεις στη θέση ένεσης
- ναυτία

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 100 άτομα):

- αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αλλεργικής ρινίτιδας και αλλεργικών αντιδράσεων στο φάρμακο (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας)
- αντίσωμα κατά φυσιολογικού ιστού
- καρκίνοι του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος όπως λέμφωμα και λευχαιμία
- συμπαγείς καρκίνοι στα όργανα

- δερματικοί καρκίνοι, προ-καρκινικές βλάβες του δέρματος
- καλοήθεις (μη καρκινικοί) όγκοι και κύστες (συμπεριλαμβανομένων εκείνων του δέρματος)
- καρδιακά προβλήματα συμπεριλαμβανομένης της εξασθένησης του καρδιακού μυ, της καρδιακής ανεπάρκειας, της καρδιακής προσβολής, της θωρακικής δυσφορίας ή του αισθήματος πίεσης στο θώρακα, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός, συμπεριλαμβανομένων των άτακτων καρδιακών παλμών
- οίδημα (πρήξιμο στο πρόσωπο ή στα πόδια)
- συμπτώματα ερυθριματώδους λύκου (νόσος του ανοσοποιητικού / συνδετικού ιστού) (πόνος στις αρθρώσεις, εξανθήματα στο δέρμα, φωτοευαισθησία και πυρετός)
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων
- σηψαιμία (σοβαρή λοίμωξη που μπορεί να οδηγήσει σε οργανική ανεπάρκεια, καταπληξία ή θάνατο)
- λοίμωξη από φυματίωση
- μυκητιασικές λοιμώξεις (παρατηρούνται όταν μειώνεται η ικανότητα καταπολέμησης λοιμώξεων)
- αναπνευστικές διαταραχές και φλεγμονή (συμπεριλαμβανομένου του άσθματος, της δύσπνοιας, του βήχα, αποκλεισμός των παραρρινίων κόλπων, πλευρίτιδα, ή δυσκολία στην αναπνοή)
- στομαχικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένης της συλλογής υγρού στην κοιλιακή χώρα, ελκών (συμπεριλαμβανομένων των ελκών στο στοματικό βλεννογόνο), της διάτρησης, της διάτασης, της φλεγμονής, της πύρωσης, της ενόχλησης, της ξηρότητας του στοματικού βλεννογόνου
- διαταραχές των χοληφόρων
- μυϊκά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων μυϊκών ενζύμων
- μεταβολές στα επίπεδα διαφόρων αλάτων στο αίμα
- μεταβολές στα επίπεδα χοληστερόλης και λιπιδίων αίματος
- θρόμβοι αίματος στις φλέβες ή τους πνεύμονες
- αιμορραγία ή μώλωπες
- αλλαγή των αριθμών κυττάρων του αίματος, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), της μείωσης των αιμοπεταλίων, της αύξησης των αιμοπεταλίων
- οίδημα των λεμφαδένων
- γριπώδη συμπτώματα, ρίγος, αλλαγή της αντίληψης θερμοκρασίας, νυκτερινοί ιδρώτες, εξάψεις
- άγχος και διαταραχές της διάθεσης όπως κατάθλιψη, διαταραχές της όρεξης, αλλαγή βάρους
- εμβοές των αυτιών
- ίλιγγος (ζάλη)
- αίσθημα λιποθυμίας, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας συνείδησης
- νευρικές διαταραχές στα άκρα, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων αιμοφιδίας, μυρμηγκιάσματος, αισθήματος καύσου, ζάλης, τρόμου
- δερματικές διαταραχές όπως νεοεμφανιζόμενη ή επιδεινούμενη ψωρίαση, φλεγμονή του δέρματος (όπως το έκζεμα), διαταραχές ιδρωτοποιών αδένων, έλκη, φωτοευαισθησία, ακμή, απώλεια τριχωτού, αποχρωματισμός, διαχωρισμός των ονύχων, ξηροδερμία και κακώσεις
- μειωμένη δυνατότητα επούλωσης
- νεφρικές διαταραχές και διαταραχές του ουροποιητικού συμπεριλαμβανομένης της βεβαρημένης νεφρικής λειτουργίας, αίματος στα ούρα και διαταραχών της ούρησης
- διαταραχές του καταμήνιου κύκλου (της περιόδου) συμπεριλαμβανομένης της έλλειψης αιμορραγίας, ή της έντονης ή ακατάστατης αιμορραγίας
- διαταραχές των μαστών
- φλεγμονή των οφθαλμών και των βλεφάρων, διαταραχές της όρασης, διαταραχές δακρύρροιας
- αύξηση ορισμένων αιματολογικών παραμέτρων (αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος)
- παρατεταμένοι χρόνοι πήξης

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 1.000 άτομα):

- καρκίνος του γαστρεντερικού συστήματος, μελάνωμα
- φλεγμονή των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα)
- εγκεφαλικό επεισόδιο, αποκλεισμός αιμοφόρων αγγείων (αρτηριοσκλήρυνση), κακή κυκλοφορία αίματος η οποία προκαλεί μούδιασμα και ωχρότητα στα δάχτυλα των χεριών και

των ποδιών (φαινόμενο Raynaud), αποχρωματισμός του δέρματος με πορφυρά στίγματα, πιθανή εμφάνιση μικρών αγγείων κοντά στην επιφάνεια του δέρματος

- φλεγμονή του περικαρδίου
- καρδιακή αρρυθμία
- διόγκωση του σπληνός
- αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων
- μη φυσιολογική μορφολογία λευκοκυττάρων
- σχηματισμός χολολίθων
- νεφρολογικά προβλήματα (συμπεριλαμβανομένης της νεφρίτιδας)
- διαταραχές του ανοσοποιητικού όπως σαρκοείδωση (εξάνθημα, πόνος στις αρθρώσεις, πυρετός), ορονοσία, φλεγμονή του λιπώδους ιστού, αγγειονευρωτικό οίδημα (οίδημα των χειλέων, του προσώπου, του φάρυγγα)
- διαταραχές του θυρεοειδούς (βρογχοκήλη, κόπωση, απώλεια βάρους)
- αυξημένα επίπεδα σιδήρου στο σώμα
- αύξηση των επιπέδων ουρικού οξέος αίματος
- απόπειρα αυτοκτονίας, νοητική διαταραχή, παραλήρημα
- φλεγμονή στα ακουστικά ή οπτικά νεύρα ή νεύρα του προσώπου, διαταραχή του συντονισμού ή της ισορροπίας
- αυξημένη κινητικότητα γαστρεντερικού
- συρίγγιο (με έκταση από το ένα όργανο στο άλλο) (οιασδήποτε θέσης)
- διαταραχές του στοματικού βλεννογόνου όπως άλγος κατά την κατάποση
- απολέπιση, φλυκταίνωση, διαταραχή της υφής του τριχώματος,
- σεξουαλική δυσλειτουργία
- σπασμοί
- επιδείνωση μίας κατάστασης που ονομάζεται δερματομυοσίτιδα (παρατηρείται σαν δερματικό εξάνθημα που συνοδεύεται από μυϊκή αδυναμία)
- σύνδρομο Stevens-Johnson (μία σοβαρή δερματική κατάσταση της οποίας τα πρώιμα συμπτώματα περιλαμβάνουν κακουχία, πυρετό, πονοκέφαλο και εξάνθημα)
- φλεγμονώδες δερματικό εξάνθημα (πολύμορφο ερύθημα)
- λειχηνοειδείς αντιδράσεις (κνηστώδες δερματικό εξάνθημα κοκκινωπού-μοβ χρώματος ή/και νηματοειδείς λευκές-γκρίζες γραμμές στους βλεννογόνους)

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- πολλαπλή σκλήρυνση*
- Σύνδρομο Guillain-Barré*
- Καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος)*
- Σάρκωμα Kaposi, μια σπάνια μορφή καρκίνου που σχετίζεται με λοίμωξη από τον ιό του ανθρώπινου έρπητα τύπου 8. Το σάρκωμα Kaposi εμφανίζεται συχνότερα με τη μορφή πορφυρών βλαβών του δέρματος.

* Οι ενέργειες αυτές έχουν συσχετισθεί με την κατηγορία των φαρμάκων αυτών, αλλά η συχνότητα εμφάνισής τους με το Cimzia δεν είναι γνωστή.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Όταν το Cimzia χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση άλλων ασθενειών, παρατηρούνται οι παρακάτω όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- στένωση του γαστρεντερικού σωλήνα (στένωση τμήματος του πεπτικού συστήματος)
- αποφράξεις του γαστρεντερικού σωλήνα (αποκλεισμοί του πεπτικού συστήματος)
- επιδείνωση της γενικής φυσικής κατάστασης
- αυτόματη αποβολή
- αζωοσπερμία (έλλειψη παραγωγής σπέρματος)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Cimzia

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης, που αναφέρεται στο κουτί και στο φυσίγγιο διανομής δόσης μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φυσίγγιο διανομής δόσης στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

Τα φυσίγγια διανομής δόσης μπορούν να φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) για μία μόνο περίοδο έως 10 ημέρες με προστασία από το φως. Στο τέλος αυτής της περιόδου τα φυσίγγια διανομής δόσης **πρέπει να χρησιμοποιηθούν ή να απορριφθούν**.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο αν το διάλυμα έχει αποχρωματιστεί, θολώσει ή αν βλέπετε μέσα του σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Cimzia

- η δραστική ουσία είναι η κερτολιζουμάμπη πολυαιθυλενογλυκόλη. Κάθε φυσίγγιο διανομής δόσης περιέχει 200 mg κερτολιζουμάμπης πολυαιθυλενογλυκόλης σε ένα ml.
- τα άλλα συστατικά είναι: οξικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ένεση (βλ. « το Cimzia περιέχει οξικό νάτριο και χλωριούχο νάτριο» στην παράγραφο 2.)

Εμφάνιση του Cimzia και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Cimzia διατίθεται ως ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο διανομής δόσης έτοιμο για χρήση. Το φυσίγγιο διανομής δόσης πρέπει να χρησιμοποιείται με την ηλεκτρομηχανική συσκευή χορήγησης ένεσης ανα. Η συσκευή διατίθεται χωριστά. Το διάλυμα είναι διαυγές έως ιριδίζον γαλακτώδες, άχρωμο έως κίτρινο.

Ένα κουτί Cimzia περιέχει:

- δύο προγεμισμένα φυσίγγια διανομής δόσης διαλύματος, και
- δύο τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα (για τον καθαρισμό των περιοχών που έχουν επιλεγεί για την ένεση).

Διατίθενται συσκευασίες με 2 φυσίγγια διανομής δόσης και 2 τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα, μια συσκευασία πολλών τεμαχίων που περιέχει 6 (3 συσκευασίες των 2) φυσίγγια διανομής δόσης και 6 (3 συσκευασίες των 2) τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα και μια συσκευασία πολλών τεμαχίων που περιέχει 10 (5 συσκευασίες των 2) φυσίγγια διανομής δόσης και 10 (5 συσκευασίες των 2) τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Βρυξέλλες
Βέλγιο

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

България

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

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

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

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

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

España

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

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΝΕΣΗΣ ΤΟΥ CIMZIA ΜΕ ΦΥΣΙΓΓΙΟ ΔΙΑΝΟΜΗΣ ΔΟΣΗΣ

Σημαντική πληροφορία

Διαβάστε προσεκτικά τις παρακάτω οδηγίες – εξηγούν πώς θα χορηγήσετε την ένεση του Cimzia με φυσίγγιο διανομής δόσης. Το φυσίγγιο διανομής δόσης αναφέρεται επίσης ως «το φάρμακο».

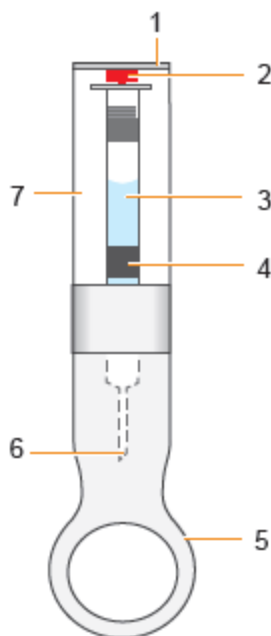
- Το φάρμακο θα χρησιμοποιηθεί με την ηλεκτρομηχανική συσκευή χορήγησης ένεσης, η οποία ονομάζεται «ana» και διατίθεται χωριστά.
- **Θα πρέπει επίσης να διαβάσετε προσεκτικά τις πλήρεις οδηγίες που παρέχονται στο εγχειρίδιο χρήσης της συσκευής ana.**

Μπορείτε να χορηγήσετε την ένεση μόνοι σας ή να τη δώσετε σε κάποιον άλλον να σας τη χορηγήσει (φροντιστή).

Εάν ο γιατρός σας λέει ότι μπορείτε να τη χορηγήσετε μόνοι σας, θα πρέπει πρώτα να εκπαιδευτείτε πλήρως στη χορήγηση.

- Ο γιατρός σας ή ο επαγγελματίας υγείας θα σας συμβουλευθεί σχετικά με τον τρόπο χορήγησης του φαρμάκου
- Εάν κάτι δεν είναι σαφές - ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Φάρμακο: φυσίγγιο διανομής δόσης



1. Καπάκι άκρου
2. Ένδειξη επιπέδου του φαρμάκου
3. Σύριγγα
4. Τσιπ πληροφοριών του φαρμάκου
5. Κάλυμμα βελόνας
6. Βελόνα (εντός του καλύμματος)
7. Σώμα φαρμάκου

Συσκευή χορήγησης ένεσης: ana



1.  Κουμπί ενεργοποίησης/απενεργοποίησης
2.  Κουμπί Έναρξης/Παύσης
3. Φυσίγγιο/θύρα ένεσης
4. Αισθητήρας δέρματος (ο αισθητήρας δέρματος ανιχνεύει τότε η θύρα ένεσης βρίσκεται σε πλήρη επαφή με το δέρμα σας)
5. Περιστρεφόμενος τροχός (για προσαρμογή της ταχύτητας της ένεσης)
6. Οθόνη πληροφοριών
7. Θύρα micro-USB

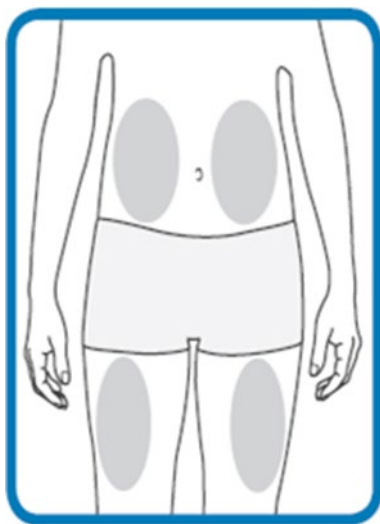
1. Προετοιμασία

- Αφαιρέστε το κουτί του Cimzia από το ψυγείο.
 - Εάν η σφράγιση λείπει ή έχει σπάσει – μην χρησιμοποιήσετε το προϊόν και επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό σας.
- Απομακρύνετε τα παρακάτω αντικείμενα από τη συσκευασία του Cimzia και συγκεντρώστε τα σε μια καθαρή επίπεδη επιφάνεια:
 - Ένα ή δύο φυσίγγια φαρμάκου, ανάλογα με τη δόση που σας έχει συνταγογραφηθεί
 - Ένα ή δύο τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα
- Κοιτάξτε την ημερομηνία λήξης στο φάρμακο και τη συσκευασία. Μην χρησιμοποιείτε το Cimzia μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φάρμακο μετά από την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.
- Αφήστε το φάρμακο να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Γι' αυτό θα απαιτηθούν 30 έως 45 λεπτά. Αυτό θα βοηθήσει να μειωθεί η ενόχληση κατά τη χορήγηση της ένεσης.
 - Μην θερμαίνετε το φάρμακο – αφήστε το να θερμανθεί από μόνο του.

- Χρησιμοποιήστε ένα καθαρό στεγνό πανί για να σκουπίσετε τυχόν υγρασία από το εξωτερικό του φυσιγγίου.
- Μην αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνας νωρίτερα από ό,τι συνιστούν οι οδηγίες της συσκευής ανα.
- Πλύνετε καλά τα χέρια σας.

2. Επιλογή και προετοιμασία της θέσης ένεσης

- Επιλέξτε μία θέση στους μηρούς ή στην κοιλιακή σας χώρα.



- Κάθε καινούργια ένεση πρέπει να χορηγείται σε διαφορετική θέση από τη θέση της προηγούμενης ένεσης.
 - Να μην χορηγείτε την ένεση σε περιοχή όπου το δέρμα εμφανίζει ερυθρότητα, μώλωπες ή είναι σκληρό.
 - Σκουπίστε τη θέση της ένεσης με ένα τούλιπο εμποτισμένο με οινόπνευμα, εφαρμόζοντας κυκλικές κινήσεις με φορά από μέσα προς τα έξω.
 - Μην αγγίζετε ξανά την περιοχή πριν την ένεση.

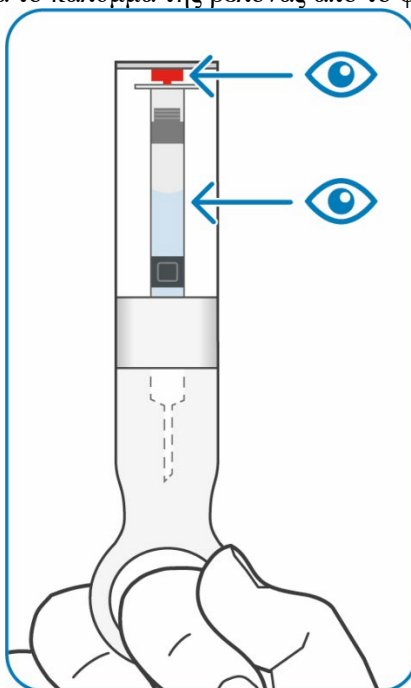
3. Ένεση

- Εάν δεν αισθάνεστε σίγουροι σχετικά με τη διαδικασία της ένεσης, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
 - Μην ανακινείτε το φάρμακο.
 - Μην χρησιμοποιείτε το φάρμακο εάν σας έχει πέσει μετά την αφαίρεσή του από τη συσκευασία.
 - Ενεργοποιήστε τη συσκευή ανα:
 - Πατήστε το  (κουμπί ενεργοποίησης/απενεργοποίησης) για 1 δευτερόλεπτο ή έως ότου φωτιστεί η οθόνη και ακούσετε έναν ήχο
 - Εμφανίζεται η ένδειξη «Hello» (Χαίρετε) για 2 δευτερόλεπτα – αυτό σημαίνει ότι η συσκευή ανα έχει ενεργοποιηθεί.
 - Στη συνέχεια, η συσκευή ανα εμφανίζει:
 - Την τρέχουσα δόση σας και πόσο συχνά πρέπει να τη χορηγείτε
 - Αυτό ακολουθείται από το εξής μήνυμα: «Inspect and then insert medication» (Επιθεωρήστε και στη συνέχεια εισαγάγετε το φάρμακο).
-  Ελέγξτε το φάρμακο δια μέσου του σώματος του φαρμάκου.
- Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν έχει αποχρωματιστεί, θολώσει ή εάν υπάρχουν μέσα του σωματίδια.

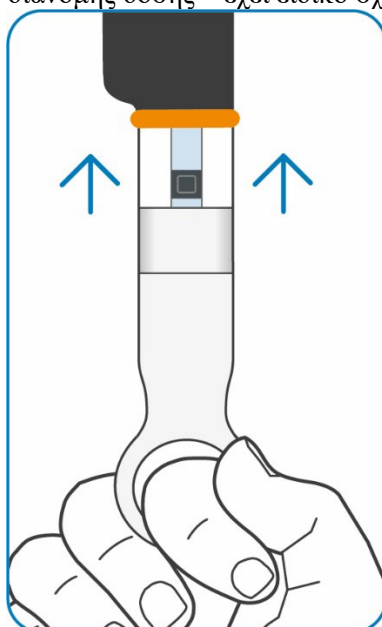
- Ενδέχεται να δείτε φυσαλίδες αέρα - αυτό είναι φυσιολογικό. Η υποδόρια ένεση που περιέχει φυσαλίδες αέρα είναι ακίνδυνη.

👁️ Βεβαιωθείτε ότι η κόκκινη «ένδειξη επιπέδου του φαρμάκου» βρίσκεται στο πάνω μέρος του φυσιγγίου.

- Το φάρμακο περιέχει 1 ml Cimzia και δεν είναι εντελώς πλήρες – αυτό είναι φυσιολογικό.
- Μην αφαιρέσετε ακόμα το κάλυμμα της βελόνας από το φάρμακο.

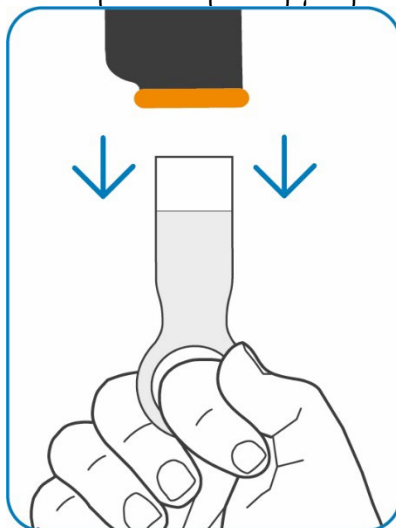


- Πιέστε σταθερά το επίπεδο καπάκι άκρου μέσα στη θύρα φαρμάκου/ένεσης στο κάτω μέρος της συσκευής ανα – ωθήστε έως ότου ακούσετε έναν ήχο «κλικ».
- Μην στρέψετε το φυσίγγιο διανομής δόσης – έχει ειδικό σχήμα έτσι ώστε να εφαρμόζει σωστά.

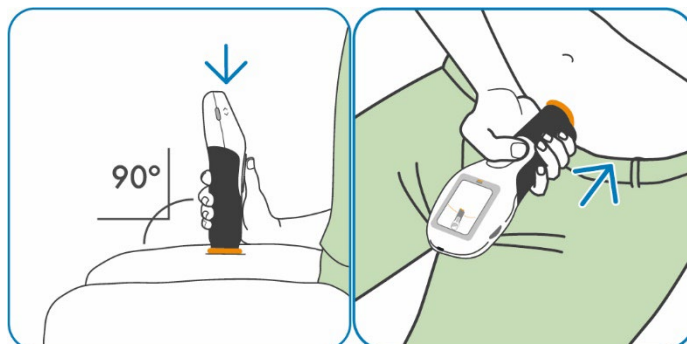


- Αφήστε ελεύθερο το κάλυμμα της βελόνας – αυτό επιτρέπει στη συσκευή ανα να ελέγξει εάν το φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί. Μην αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνας.
 - Εάν οι κινήσεις σας είναι σωστές, εμφανίζεται το μήνυμα «Medication accepted» (Φάρμακο αποδεκτό).
 - Μετά από μια σύντομη παύση, η συσκευή ανα θα τραβήξει το φυσίγγιο περισσότερο προς τα μέσα.
- Εμφανίζεται η τρέχουσα ταχύτητα ένεσης (ρυθμός ροής φαρμάκου).

- Μπορείτε να αλλάξετε αυτήν την ταχύτητα χρησιμοποιώντας τον «περιστρεφόμενο τροχό» στην πλαϊνή πλευρά της συσκευής ana.
- Μπορείτε να επιλέξετε «slowest» (βραδύτατη), «slow» (βραδεία), «fast» (ταχεία) ή «fastest» (ταχύτατη) – η ρύθμιση αυτή ελέγχει πόσο γρήγορα θα χορηγηθεί το φάρμακο και θα πρέπει να την επιλέξετε (και να την προσαρμόσετε) σύμφωνα με τις προσωπικές σας προτιμήσεις ώστε να αισθάνεστε άνετα. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει σχετικά.
- Εμφανίζεται η ένδειξη «Remove and save needle cap» (Αφαιρέστε και φυλάξτε το κάλυμμα της βελόνας).
 - Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας μόνο όταν είστε έτοιμοι να χορηγήσετε την ένεση.
- Όταν είτε έτοιμοι, αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας, τραβώντας το σταθερά προς τα κάτω.
 - Μόλις το κάλυμμα της βελόνας αφαιρεθεί, θα πρέπει να χορηγήσετε την ένεση εντός 5 λεπτών. Δεν υπάρχει λόγος να βιαστείτε να χορηγήσετε την ένεση – 5 λεπτά είναι αρκετός χρόνος. Ο χρόνος που απομένει εμφανίζεται στην οθόνη.
 - **Φυλάξτε το κάλυμμα της βελόνας** – θα το χρειαστείτε για να αφαιρέσετε το χρησιμοποιημένο φάρμακο από τη συσκευή ana αργότερα.

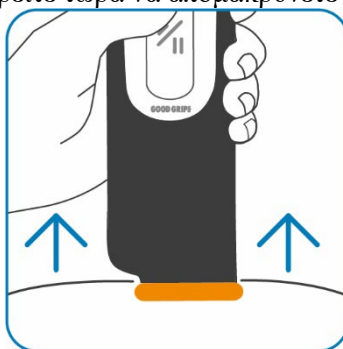


- Βρείτε μια άνετη στάση και καθίστε για να χορηγήσετε την ένεσή σας.
 - Προσπαθήστε να χαλαρώσετε, γιατί έτσι η ένεση θα είναι πιο ανώδυνη.
- Τοποθετήστε τον πορτοκαλί αισθητήρα δέρματος στο σημείο στο οποίο πρόκειται να χορηγήσετε την ένεση.
 - Τοποθετήστε τη συσκευή ana σε ορθή γωνία στο δέρμα σας, με την οθόνη στραμμένη προς τα εσάς. Αυτό διασφαλίζει ότι χορηγείτε σωστά την ένεση.
 - Τοποθετήστε τη συσκευή ana όπως παρουσιάζεται στην εικόνα, έτσι ώστε να μπορείτε άνετα να πατήσετε το κουμπί  (κουμπί Έναρξης/Παύσης) χωρίς να μετακινήσετε τη συσκευή ana.



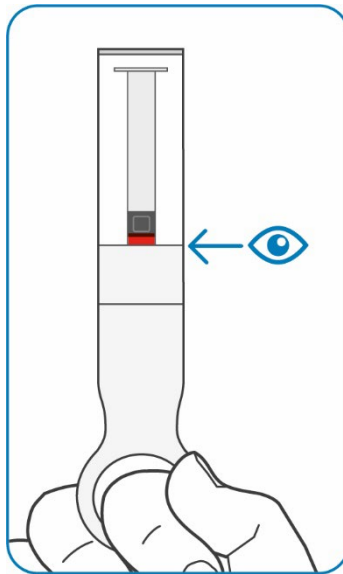
- Μόλις η συσκευή ana τοποθετηθεί σταθερά στο δέρμα σας, εμφανίζεται η ένδειξη «When ready press > once» (Όταν είστε έτοιμοι, πατήστε το > μία φορά).
- Πατήστε το κουμπί  (κουμπί Έναρξης/Παύσης).
 - Καθώς χορηγείται η ένεση, συνεχίστε να κρατάτε τη συσκευή ana σταθερά πάνω στο δέρμα σας.

- Μη μετακινήσετε τη συσκευή ανα από το δέρμα σας, για να διασφαλιστεί ότι θα χορηγήσετε ολόκληρη τη δόση.
- Εάν η συσκευή ανα απομακρυνθεί κατά λάθος από το δέρμα σας κατά τη διάρκεια της ένεσης, η ένεση θα διακοπεί αυτόματα και η βελόνα θα εισαχθεί πάλι στη συσκευή ανα. Για να ολοκληρώσετε την ένεσή σας:
 - ο Επαναλάβετε το Βήμα 2 (Επιλογή και προετοιμασία της θέσης ένεσης), χρησιμοποιώντας μια διαφορετική θέση ένεσης
 - ο Πιέστε τη συσκευή ανα σταθερά στο δέρμα σας, για να ξεκινήσετε ξανά την ένεση και, στη συνέχεια
 - ο Πατήστε το κουμπί  (κουμπί Έναρξης/Παύσης).
- Εάν δεν αισθάνεστε σίγουροι σχετικά με τη διαδικασία της ένεσης, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Μην προσπαθήσετε να επαναλάβετε τη διαδικασία της ένεσης χωρίς να μιλήσετε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Όταν ολοκληρωθεί η ένεση, στην οθόνη της συσκευής ανα εμφανίζεται το εξής μήνυμα: «Injection complete. Please remove from skin» (Η ένεση ολοκληρώθηκε. Απομακρύνετε τη συσκευή από το δέρμα). Μπορείτε τώρα να απομακρύνετε τη συσκευή ανα από το δέρμα σας.



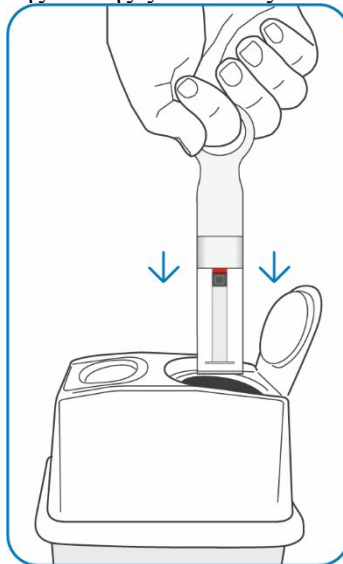
- Χρησιμοποιώντας ένα κομμάτι γάζας, ασκήστε πίεση στη θέση ένεσης για λίγα δευτερόλεπτα:
 - Μην τρίβετε τη θέση της ένεσης.
 - Μπορείτε να καλύψετε τη θέση ένεσης με μικρό αυτοκόλλητο επίδεσμο, αν είναι απαραίτητο.
- Εμφανίζονται τα μηνύματα «Needle uncapped! Handle with care!» (Ακάλυπτη βελόνα! Χειριστείτε με προσοχή!) και «Please replace needle cap» (Τοποθετήστε ξανά το κάλυμμα της βελόνας), έως ότου τοποθετηθεί ξανά το κάλυμμα της βελόνας.
- Τοποθετήστε ξανά το κάλυμμα της βελόνας.
- Αφήστε ελεύθερο το κάλυμμα της βελόνας, έτσι ώστε η συσκευή να μπορεί να ωθήσει προς τα έξω το χρησιμοποιημένο φάρμακο.
- Όταν εμφανιστεί το μήνυμα «Remove and discard used medication» (Αφαιρέστε και απορρίψτε το χρησιμοποιημένο φάρμακο), τραβήξτε προς τα έξω το φάρμακο, χρησιμοποιώντας το κάλυμμα της βελόνας.

 Βεβαιωθείτε ότι η κόκκινη ένδειξη επιπέδου του φαρμάκου βρίσκεται στο κάτω μέρος του φυσιγγίου – αυτό δείχνει ότι λάβατε όλη την ένεση. Εάν η ένδειξη δεν είναι στο κάτω μέρος, επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό σας.



4. Μετά τη χρήση

- Μην επαναχρησιμοποιείτε το φυσίγγιο
- Μετά την ένεση, απορρίψτε αμέσως το χρησιμοποιημένο φυσίγγιο σε ειδικό περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας, του νοσηλευτή ή του φαρμακοποιού.
- Ο περιέκτης πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν τον βλέπουν και δεν τον φθάνουν τα παιδιά.
- Εάν πρέπει να χορηγήσετε και δεύτερη ένεση σύμφωνα με τη συνταγή του γιατρού σας:
 - Στην οθόνη εμφανίζεται το μήνυμα «You have 1 injection left» (Έχει απομείνει 1 ένεση).
 - Επαναλάβετε τη διαδικασία της ένεσης ξεκινώντας από το Βήμα 2.



- Μετά τη χρήση, φυλάξτε τη συσκευή ανα στη θήκη φύλαξης.