

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cimzia 200 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 200 mg/ml tsertolizumabpegooli.

Tsertolizumabpegool on rekombinantse humaniseeritud antikeha Fab-fragment tuumorinekroosifaktor-alfa (TNF- α) vastu, mis on toodetud *Escherichia coli* rakkudes ja konjugeeritud polüetüleenglükooliga (PEG).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Lahus on selge kuni opalestseeruv ja värvitu kuni kollane. Lahuse pH on ligikaudu 4,7.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Cimzia kombinatsioonis metotreksaadiga (MTX) on näidustatud:

- mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi (RA) raviks täiskasvanud patsientidel juhul, kui ravivastus haigust modifitseerivatele antireumaatilistele ravimitele (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD), kaasa arvatud MTX, on olnud ebapiisav. Cimzia't võib kasutada monoterapiana MTX-i talumatuse puhul või juhul, kui MTX-ravi jätkamine ei ole võimalik.
- raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi (RA) raviks täiskasvanud patsientidel, keda ei ole eelnevalt MTX-iga või teiste DMARD-idega ravitud.

MTX-iga kombinatsioonis pidurdab Cimzia liigeskahjustuse radiograafilist progressiooni ja parandab liigesefunktsiooni.

Aksiaalne spondüloartriit

Cimzia on näidustatud raske aktiivse aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel, mis hõlmab:

Anküloseeriv spondüliit (AS) (tuntud kui radiograafiline aksiaalne spondüloartriit)

Raske aktiivse anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud, kellel on olnud ebapiisav ravivastus või esineb talumatus mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) suhtes.

Aksiaalne spondüloartriit ilma AS radiograafilise leiuta (tuntud kui mitteradiograafiline aksiaalne spondüloartriit)

Raske aktiivse aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud AS radiograafilise leiuta, kuid objektiivsete põletikunäitajate tõus C-reaktiivse valguga ja/või magnetresonantskujutise (MRI) alusel, kellel on olnud ebapiisav ravivastus või esineb talumatus MSPVA-de suhtes.

Psoriaatiline artriit

Cimzia kombinatsioonis MTX-iga on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidel juhul, kui ravivastus eelmistele DMARD-idele on olnud ebapiisav.

Cimzia't võib kasutada monoterapiiana metotreksaadi talumatuse puhul või juhul, kui metotreksaatravi jätkamine ei ole võimalik.

Naastuline psoriaas

Cimzia on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel, kes on süsteemse ravi kandidaadid.

Lisainformatsiooni vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ning jälgima eriarst, kellel on vastav kogemus diagnoosimise ja Cimzia näidustuste ravis. Cimzia-ravi saavatele patsientidele tuleb anda spetsiaalne meeldetuletuskaart.

Annustamine

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, aksiaalne spondüloartriit, naastuline psoriaas.

Algannus

Soovitatav Cimzia algannus täiskasvanud patsientidel on 400 mg (manustatuna kahe 200 mg nahaaluse süstena) nädalatel 0, 2 ja 4. Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi puhul peab ravi MTX-ga vajadusel jätkama koos Cimzia'ga.

Säilitusannus

Reumatoidartriit

Pärast algannust on soovitatav Cimzia säilitusannus reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel 200 mg iga 2 nädala järel. Kui ravivastus on saavutatud, võib kaaluda ravi alternatiivse säilitusannusega 400 mg iga 4 nädala järel. Ravi MTX-ga peab vajadusel jätkama koos Cimzia'ga.

Aksiaalne spondüloartriit

Pärast algannust on soovitatav Cimzia säilitusannus aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsientidel 200 mg iga 2 nädala järel või 400 mg iga 4 nädala järel. Pärast vähemalt ühe aastast ravi Cimzia'ga võib püsiva remissiooniga patsientidel kaaluda vähendatud säilitusannuse 200 mg iga 4 nädala järel kasutamist (vt lõik 5.1).

Psoriaatiline artriit

Pärast algannust on soovitatav Cimzia säilitusannus psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel 200 mg iga 2 nädala järel. Kui ravivastus on saavutatud, võib kaaluda ravi alternatiivse säilitusannusega 400 mg iga 4 nädala järel. Ravi MTX-ga peab vajadusel jätkama koos Cimzia'ga.

Teadagi on, et ravivastus saavutatakse ülaltoodud näidustuste puhul tavaliselt 12-nädalase ravi jooksul. Patsientidel, kellel pole ilmnenud pärast 12-nädalast ravi paranemist, tuleb hoolega hinnata ravi jätkamise vajalikkust.

Naastuline psoriaas

Pärast algannust on Cimzia säilitusannus naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidele 200 mg iga 2 nädala järel. Ebapiisava ravivastusega patsientide puhul võib kaaluda annust 400 mg iga 2 nädala järel kasutamist (vt lõik 5.1).

Naastulise psoriaasiga täiskasvanute kohta kättesaadavate andmete kohaselt saavutatakse kliiniline ravivastus tavaliselt 16 ravinädala jooksul. Patsientide puhul, kellel ei ole esimese 16 ravinädala jooksul ravist kasulikkuse kohta tõendeid, tuleb ravi edasist jätkamist hoolikalt kaaluda. Mõnel algselt

osalise ravivastuse saavutanud patsiendil võib pärast 16 nädalat seisund ravi jätkamisel edaspidi paraneda.

Unustatud annus

Patsientidele, kes on unustanud ravimit manustada, tuleb soovitada Cimzia't manustada kohe kui see neile meenub ning seejärel jätkata määratud annusega.

Patsientide erirühmad

Lapsed ja noorukid (< 18-aastased)

Cimzia ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel pole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad patsiendid (≥ 65-aastased)

Annuse kohaldamine ei ole vajalik. Patsientide populatsioonis ei ole leitud farmakokineetika seost vanusega (vt lõik 5.2).

Neeru- ja maksakahjustus

Cimzia toimeid nendel patsientidel ei ole uuritud. Soovituslikke annuseid ei ole võimalik anda (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Kogu süstli sisu (1 ml) tuleb manustada ainult subkutaanse süstena. Sobivad süstekohad on reis või kõht.

Kui süstimistehnika on omandatud, võivad patsiendid asjakohase meditsiinilise järelevalve tingimustes kasutada süstlit ise, kui nende raviarst peab seda võimalikuks. Nõelakaitsega süstel on kasutamiseks ainult tervishoiutöötajatele. Arst peab patsiendiga arutama, milline süstevahendi tüüp on kõige sobilikum.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või teised rasked infektsioonid, nagu sepsis või oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).

Mõõdukas kuni raske südamepuudulikkus (NYHA III/IV klass) (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number täpselt dokumenteerida.

Infektsioonid

Cimzia-ravi eelselt, selle ajal ja pärast ravi tuleb patsiente tähelepanelikult jälgida infektsiooni (k.a tuberkuloosi) tunnuste osas. Kuna tsertolizumabpegooli eliminatsioon võib aega võtta kuni 5 kuud tuleb patsienti jälgida kogu selle perioodi vältel (vt lõik 4.3).

Kliiniliselt olulise ägeda infektsiooniga (nii kroonilise kui ka lokaalsega) patsientidel ei tohi Cimzia-ravi alustada enne, kui kontroll infektsiooni üle on saavutatud (vt lõik 4.3).

Hoolikalt tuleb jälgida patsiente, kellel tekib Cimzia-ravi ajal uus infektsioon. Uue raske infektsiooni tekkides tuleb Cimzia manustamine katkestada, kuni saavutatakse kontroll infektsiooni üle. Ettevaatusega tuleb suhtuda Cimzia kasutamisse patsiendil, kellel on olnud anamneesis korduvaid või oportunistlikke infektsioone või infektsioonide teket soodustavaid seisundeid, kaasaarvatud samaaegne immunosupressiivsete ravimite tarvitamine.

Reumatoidartriidiga patsientidel ei pruugi haiguse või kaasneva ravi tõttu tekkida infektsioonile tüüpilisi sümptome, sh palavikku. Seetõttu on infektsioonide õigeaegseks diagnoosimiseks ja ravi alustamiseks äärmiselt oluline jälgida patsienti kõikide infektsiooni varaste sümptomite tekke suhtes, seda eelkõige raskete infektsioonide varajaste atüüpiliste kliiniliste avaldumisvormide suhtes.

Cimzia't saanud patsientidel on täheldatud raskeid infektsioone, k.a sepsist ja tuberkuloosi (sealhulgas miliaarset, dissemineerunud ja ekstrapulmonaarset vormi) ning teisi oportunistlikke infektsioone (nt histoplasmoosi, nokardioosi, kandidaasi). Mõned juhud on lõppenud surmaga.

Tuberkuloos

Enne Cimzia-ravi alustamist tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui ka inaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes. Uurimine peab sisaldama patsiendi üksikasjalikku anamneesi, sealhulgas küsimusi põetud tuberkuloosi ja varasemate võimalike kokkupuudete kohta aktiivse tuberkuloosiga haigetega, ning andmeid eelneva ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõikidele patsientidele tuleb teha sõeluuringud, st naha tuberkuliinistest ja rindkere röntgenülesvõtte (arvestades kohalikke kehtivaid soovitusi). Nende uuringute läbimine on vaja kanda patsiendi spetsiaalsele meeldetuletuskaardile. Tuleb meeles pidada, et tuberkuliinistest vastus võib olla valenegatiivne, eriti patsientidel, kes on raskelt haiged või immuunpuudulikkusega.

Cimzia-ravi ei tohi alustada/ jätkata, kui on diagnoositud aktiivne tuberkuloos enne ravi alustamist või ravi ajal (vt lõik 4.3).

Kui on diagnoositud mitteaktiivne (latentne) tuberkuloos, peab arst konsulteerima ekspertidega. Kõigil allpool kirjeldatud juhtudel tuleb väga hoolikalt kaaluda Cimzia-ravist tuleneva kasu/kahju suhet.

Kui latentne tuberkuloos on diagnoositud, tuleb enne Cimzia-ravi alustada sobiva tuberkuloosivastase raviga, mis on kooskõlas kohalike soovitustega.

Tuberkuloosivastast ravi tuleb kaaluda enne Cimzia-ravi patsientidel, kellel on anamneesis latentne või aktiivne tuberkuloos, kellel ei ole kinnitust adekvaatse ravi kohta ja kellel on vaatamata negatiivsele tuberkuliinistestile tuberkuloosi haigestumise olulisi riskifaktoreid. Latentse tuberkuloosi kahtlusel tuleb enne Cimzia-ravi alustamist teha tuberkuliinistest, sõltumata BCG vaktsinatsioonist.

TNF-antagonistidega (k.a Cimzia) ravi saavatel patsientidel on esinenud aktiivset tuberkuloosi, vaatamata eelnevale või kaasnevale profülaktilisele ravile tuberkuloosi suhtes. Mõnedel edukalt ravitud aktiivse tuberkuloosiga patsientidel on Cimzia-ravi ajal tuberkuloos uuesti aktiveerunud.

Patsientidele tuleb selgitada, et nad peaksid nõu arstiga, kui Cimzia-ravi ajal või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad sümptomid (nt püsiv köha, kõhnumine/kaalulangus, subfebriilne palavik, loidus).

Hepatiit B viiruse (HBV) reaktivatsioon

Hepatiit B reaktivatsiooni on esinenud patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad (st pinnaantigeen-positiivne) ja saavad TNF-antagoniste, sh tsertolizumabpegooli. Mõnedel juhtudel on see lõppenud surmaga.

Enne ravi alustamist Cimzia'ga tuleb patsiente kontrollida HBV infektsiooni suhtes. HBV positiivsete patsientide osas on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravi kogemust omava arstiga.

Cimzia-ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb kogu ravi jooksul ning mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist hoolikalt jälgida aktiivse B-hepatiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Puuduvad piisavad andmed HBV reaktivatsiooni vältimiseks samaaegselt viirusevastast ravi ja ravi TNF-antagonistiga saavate HBV kandjatest patsientide ravimise kohta. Patsientidel, kellel areneb HBV reaktivatsioon, tuleb Cimzia-ravi katkestada ja alustada tõhusat viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfo proliferatiivsed haigused

TNF-antagonistide võimalik roll pahaloomuliste kasvaja tekkes ei ole teada. Ettevaatus on vajalik, kui ravi TNF-antagonistidega kaalutakse eelneva pahaloomulise kasvaja anamneesiga patsientidel ja ravi jätkamisel pahaloomulisse kasvajasse haigestunud patsientidel.

TNF-antagonistidega ravitud patsientidel ei saa lümfoomide, leukeemia või teiste pahaloomuliste kasvaja tekke võimalikku riski välistada.

Kliinilistes uuringutes Cimzia ja teiste TNF-antagonistidega täheldati ravimit saanud patsientide grupis sagedamini lümfoomide ja teiste pahaloomuliste kasvaja juhte kui platseebo kontrollgrupis (vt lõik 4.8). Turuletulekujärgselt on teatatud leukeemia juhtudest patsientidel, keda on ravitud TNF-antagonistidega. Riski hindamine on keerulisem ka seetõttu, et reumatoidartriidiga patsientidel kaasneb pikaajaline, kõrge aktiivsusega põletikulise haigusega seotud lümfoomi ja leukeemia taustarisk.

Uuringuid ei ole tehtud patsientidega, kellel on anamneesis pahaloomuline kasvaja või see on arenenud Cimzia'ga ravi ajal ja kes ravi jätkavad.

Nahakasvaja

TNF-antagonistidega, sh tsertolizumabpeegooliga (vt lõik 4.8), ravitud patsientidel on teatatud melanoomi ja merkelirakk-kartsinoomi juhtudest. Seetõttu soovitatakse perioodilist naha seisundi jälgimist, eriti nahavähi riskiga patsientidele.

Kasvaja lastel

Turuletulekujärgselt on teatatud pahaloomulistest kasvajatest (mõned neist on surmaga lõppenud) lastel, noorukitel ja noortel täiskasvanutel (kuni 22-aastastel), kes on saanud ravi TNF-antagonistidega (ravi alustati ≤ 18-aastastel). Ligikaudu pooled teatatud juhtudest olid lümfoomid. Ülejäänud juhud olid erinevad pahaloomulised kasvaja, sh harvaesinevad pahaloomulised kasvaja, mida harilikult seostatakse immunosupressiooniga. Pahaloomuliste kasvaja tekkimise riski ei saa välistada lastel ja noorukitel, keda ravitakse TNF-antagonistidega.

Turuletulekujärgselt on harva teatatud TNF-antagonistidega ravitud patsientidel hepatospleenilist T-rakklümfoomi (HSTCL *hepatosplenic T-cell lymphoma*). See harvaesinev T-rakklümfoom kulgeb väga agressiivselt ja on harilikult letaalse lõpuga. Enamus teatatud juhtudest TNF-antagonistidega esinesid Crohn'i tõvega või haavandilise koliidiga noorukitel või noortel täiskasvanutel meestel. Peaaegu kõik need patsiendid on saanud immunosupressant-ravi asatiopriini ja/või 6-merkaptopuriiniga koos TNF-antagonistidega enne diagnoosi saamist või diagnoosimise alguses. Hepatospleenilise T-rakklümfoomi tekke võimalust Cimzia-ravi saavatel patsientidel ei saa välistada.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)

Varajase faasi kliinilises uuringus (hinnati teist TNF-antagonisti – infliksimabi toimet mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel) anti teada, et kontrollrühmaga võrreldes esines infliksimab-ravi saanud patsientidel rohkem pahaloomulisi kasvaja (enamasti kopsu- ning pea- ja kaelapiirkonna kasvaja). Kõik patsiendid olid palju suitsetanud. Ettevaatus on vajalik, kui kasutatakse TNF-antagonistidega ravi obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel, samuti suitsetamise tõttu suurenenud pahaloomulise kasvaja riskiga patsientidel.

Südame paispuudulikkus

Mõõduka või raske südamepuudulikkuse korral on Cimzia vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Teise TNF-antagonistiga tehtud kliinilises uuringus on täheldatud südame paispuudulikkuse süvenemist ning sellest tulenevat suuremat suremust. Ka Cimzia't saavatel reumatoidartriidiga patsientidel on kirjeldatud südame paispuudulikkuse süvenemist. Kerge südamepuudulikkusega patsientidel (NYHA I/II klass) tuleb Cimzia't kasutada ettevaatusega. Südame paispuudulikkuse nähtude tekkimisel või süvenemisel tuleb Cimzia-ravi katkestada.

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistidega on harva seostatud pantsütopeeniat, sh aplastilise aneemia teket. Cimzia puhul on teatatud hematoloogilistest kõrvaltoimetest, sh kliiniliselt olulisest tsütopeenias: leukopeenia, pantsütopeeniat, trombotsütopeeniat (vt lõik 4.8). Kõikidele Cimzia't saavatele patsientidele tuleb soovitada, et nad pöörduksid viivitamatult arsti poole, kui neil ilmnevad vereloome haigusseisunditele või infektsioonile viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, veritsus, kahvatus). Tõendatud oluliste hematoloogiliste kõrvaltoimete korral tuleb kaaluda Cimzia-ravi katkestamist.

Neuroloogilised reaktsioonid

Harva on TNF-antagonistide kasutamist seostatud demüeliniseeriva haiguse (sh *sclerosis multiplex*'i) kliinilise ja/või radiograafilise leiu ägenemisega. Hoolikalt peab kaaluma TNF-antagonistide kasu/riski suhet enne Cimzia-ravi määramist patsientidele, kellel on varasemast teada või hiljuti avaldunud kesknärvisüsteemi demüeliniseeriv haigus. Cimzia-ravi saavatel patsientidel on harvadel juhtudel kirjeldatud neuroloogilisi kahjustusi, sealhulgas krampide teket, neuriiti ja perifeerset neuropaatiat.

Ülitundlikkus

Cimzia manustamise järel on harva kirjeldatud sellega seostuvaid raskeid ülitundlikkusreaktsioone. Mõned neist reaktsioonidest on tekkinud pärast Cimzia esmakordset manustamist. Kui rasked reaktsioonid ilmnevad, tuleb Cimzia manustamine koheselt lõpetada ning alustada sobivat ravi.

Piiratud andmed on Cimzia kasutamise kohta patsientidel, kellel on olnud raske ülitundlikkus mõne teise TNF-antagonisti suhtes. Seetõttu tuleb neil juhtudel olla ettevaatlik.

Ülitundlikkus lateksi suhtes

Cimzia eeltäidetud süstli eemaldatava korgi sees olev nõelakate sisaldab loodusliku kummilateksi derivaati (vt lõik 6.5). Loodusliku kummilateksiga kokkupuutumine võib põhjustada lateksi suhtes tundlikel isikutel raskeid allergilisi reaktsioone. Cimzia süstli eemaldatavas nõelakattes ei ole antigeenset lateksvalku seni avastatud. Siiski ei saa lateksile tundlikel inimestel täielikult välistada ülitundlikkusreaktsioonide võimalikku ohtu.

Immunosupressioon

Kuna tuumorinekroosifaktor (TNF) vahendab põletikku ja moduleerib raku immuunvastuseid, siis on võimalik, et TNF-antagonistid (sh Cimzia) põhjustavad immunosupressiooni, mis kahjustab peremehe kaitset põletike ja pahaloomuliste kasvajate suhtes.

Autoimmuunsus

Cimzia-ravi võib põhjustada tuumavastaste antikehade (ANA) teket ja aeg-ajalt ka luupuse-sarnase sündroomi teket (vt lõik 4.8). Ei ole teada Cimzia pikaajalise ravi mõju autoimmuunhaiguste tekkele. Kui patsiendil tekivad luupuse-sarnasele sündroomile viitavad sümptomid, tuleb Cimzia-ravi katkestada. Cimzia't ei ole spetsiifiliselt uuritud luupuse haigete populatsioonis (vt lõik 4.8).

Vaktsineerimine

Cimzia'ga ravi saavaid patsiente võib vaktsineerida, välja arvatud elusvaktsiinidega. Puuduvad andmed Cimzia't saanud patsientide reaktsioonidest kaitsepookimistele elusvaktsiinidega või elusvaktsiinidest lähtunud teisest infektsioonide kohta. Cimzia-ravi ajal ei tohi elusvaktsiine manustada.

Cimzia'ga ravi ajal samaaegselt manustatud pneumokoki polüsahhariidvaktsiini ja gripivaktsiini manustamisel reumatoidartriidiga patsientidel platseebokontrolliga kliinilises uuringus ei täheldatud antikeha vastuse osas erinevust Cimzia ja platseebo grupis. Patsientidel, kes said koos Cimzia't ja metotreksaati, oli madalam humoraalne vastus võrreldes patsientidega, kes said ainult Cimzia't. Selle nähtuse kliiniline olulisus ei ole teada.

Teiste bioloogiliste ravimite samaaegne kasutamine

Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud anakinra (interleukiin-1 antagonist) või abatasepti (CD28 modulaator) ja teise TNF-antagonisti etanertsepti samaaegsel kasutamisel tekkinud raskeid infektsioone ja neutropeeniat. Samas ei ilmnenud täiendavat kasu võrreldes TNF-antagonisti monoterapiaga. Teise TNF-antagonisti kombineerimisel anakinra või abataseptiga ilmnenud kõrvaltoimete iseloomu tõttu võib samasugune toksilisus ilmnedagi anakinra või abatasepti ja teiste TNF-antagonistide kooskasutamisel. Seetõttu ei soovitata tsertolizumabpegooli ja anakinrat või abatasepti omavahel kombineerida (vt lõik 4.5).

Kirurgia

On vähe ohutusalast kogemust kirurgiliste patsientidega, kes saavad Cimzia-ravi. Kirurgilise protseduuri planeerimisel tuleb arvestada tsertolizumabpegooli 14-päevase poolväärtusajaga. Patsienti, kes vajab kirurgilist ravi Cimzia-ravi ajal tuleb hoolikalt jälgida põletike suhtes ning vajadusel võtta kasutusele sobivad meetmed.

Aktiveeritud partsiaalse tromboplastiini aja (aPTT) test

Cimzia'ga ravitud patsientidel on leitud teatud koagulatsioonitestide tulemuste muutumist. Cimzia võib põhjustada kõrgeenenud aPTT testi tulemusi patsientidel, kellel ei ole koagulatsioonihäireid. Toimet on leitud *Diagnostica Stago PTT-Lupus Anticoagulant (LA)* testis ja *Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) Automate* testis ning *Instrumentation Laboratories HemosIL APTT-SP liquid* ja *HemosIL lyophilized silica* testis. Teised aPTT testid võivad samuti olla mõjutatud. Ei ole andmeid, et Cimzia mõjutaks koagulatsiooni *in vivo*. Pärast Cimzia manustamist tuleb koagulatsioonitesti kõrvalekaldeid interpreteerida ettevaatusega. Reaktsioone trombiini aja (TT) ja protrombiini aja (PT) testidega ei ole leitud.

Eakad patsiendid

Kliinilistes uuringutes avaldus üle 65-aastastel võrreldes noorematega oluliselt kõrgem infektsiooni esinemise tase, kuigi kogemused on piiratud. Ettevaatus on vajalik eakate patsientide ravimisel ja erilist tähelepanu on vaja pöörata infektsiooniohule.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Populatsiooni farmakokineetilisest uuringust järeldub, et samaaegne ravi metotreksaadi, kortikosteroidide, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (NSAID) ja analgeetikumidega ei mõjuta tsertolizumabpegooli farmakokineetikat.

Tsertolizumabpegooli ja anakinrat või abatasepti omavahel kombineerida ei soovitata (vt lõik 4.4).

Tsertolizumabpegooli ja metotreksaadi koos manustamine ei mõjutanud oluliselt metotreksaadi farmakokineetikat. Uuringute võrdlemisel oli tsertolizumabpegooli farmakokineetika sarnane tervetel inimestel täheldatuga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimeliste naiste puhul tuleb kaaluda piisavate rasestumisvastaste vahendite kasutamist. Rasestuda soovivatel naistel tuleb hinnata ravi Cimzia'ga jätkamise kliinilist vajalikkust. Kui otsustatakse Cimzia enne rasestumist organismist eemaldada, tuleb rasestumisvastaste vahendite kasutamist jätkata 5 kuu jooksul pärast viimast Cimzia annust (vt lõik 5.2).

Rasedus

Andmed inimeste kohta

Suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1500 raseduse esimesel trimestril Cimzia'ga kokku puutunud raseda andmed), mis on prospektiivselt teatatud ja teadaolevate tulemustega raseduste kohta näitavad, et Cimzia kasutamisel ei esine vääramisvõimeid ega kahjulikke toimeid lootele/vastsündinule. Andmete kogumine jätkub ravimiohutuse järelevalve juhtude teatiste ja raseduste registri põhjal.

Raseduste registris (uuring OTIS) oli oluliste sünnidefektide esinemissagedus elusalt sündinud vastsündinutel Cimzia'ga vähemalt esimesel trimestril ravitud naistel 15/132 (11,4%) ning naistel, kellel olid haiguse tõttu samad näidustused, kuid keda Cimzia'ga ei ravitud, 8/126 (6,3%) (suhteline risk 1,85; 95% CI 0,74 kuni 4,60). Sarnast seost täheldati ka Cimzia'ga ravitud naiste võrdlemisel naistega, kellel ei olnud Cimzia heakskiidetud näidustustele vastavat haigust (osakaal 10/126 [7,9%] ja suhteline risk 1,65; 95% CI 0,75 kuni 3,64). Suundumusi oluliste või kergete defektide esinemises ei tuvastatud.

Cimzia'ga ravitud rühmal ei olnud selgeid erinevusi iseeneslike abortide, tõsiste või oportunistlike infektsioonide, hospitaliseerimiste ega vaktsiini kõrvaltoimete esinemises võrreldes mõlema võrdlusrühmaga, jälgides lapsi kuni 5 aasta vanuseni.

Cimzia rühmas surnult sündi ega raseduse katkemisi ei esinenud, kuid ravimata haigusega rühmas esines 2 surnult sündi ja 3 raseduse katkestamist. Andmete tõlgendamist võisid mõjutada uuringu meetodika piirangud, sealhulgas valimi väiksus ja randomiseerimiseta ülesehitus.

Kliinilises uuringus, kus 21 naist kasutas raseduse ajal Cimzia't, olid tsertolizumabpegooli plasmakontsentratsioonid kontsentratsioonide vahemikus, mida täheldati mitterasedatel täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.2).

Kliinilises uuringus raviti 16 naist raseduse ajal tsertolizumabpegooliga (200 mg iga 2 nädala tagant või 400 mg iga 4 nädala tagant). 14 imikust, kellel mõõdeti sünnil tsertolizumabpegooli kontsentratsiooni vereplasmas, oli 13-l tsertolizumabpegooli kontsentratsioon vereplasmas määramispiirist väiksem; ühel korral oli see 0,042 µg/ml, kusjuures imiku/ema kontsentratsioonide suhe sünnil oli 0,09%. 4. ja 8. nädalal olid kontsentratsioonid kõigil imikutel määramispiirist väiksemad. Tsertolizumabpegooli väikeste kontsentratsioonide kliiniline tähtsus imikute puhul ei ole teada. Pärast raseduse ajal emale manustatud viimast Cimzia annust on soovitatav oodata vähemalt 5 kuud, enne kui manustada imikutele elusvaktsiini või nõrgestatud elusvaktsiini (nt BCG vaktsiin), välja arvatud juhul, kui imiku vaktsineerimisest saadav kasu on selgelt suurem, kui elusvaktsiini või nõrgestatud elusvaktsiini manustamisega kaasnev teoreetiline risk.

Andmed loomade kohta

Loomkatsetes, kus kasutati närilise *anti-rat* TNF- α , ei ilmnenud kahjulikku toimet fertiilsusele või lootele. Siiski ei ole loomkatsete tulemused piisavad, et otsustada ravimi toime üle reproduktioonile (vt lõik 5.3). Raseduse ajal kasutatuna võib Cimzia mõjutada vastsündinu normaalset immuunvastust TNF- α inhibeerimise tõttu.

Mittekliiniliste uuringute andmetel on tsertolizumabpegooli Fab fragmendi homoloogi (mitte Fc region) tungimine läbi platsentaarbarjääri väike või tühine (vt lõik 5.3).

Cimzia't tuleb kasutada raseduse ajal ainult kliinilisel vajadusel. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Imetamine

Cimzia't võib kasutada imetamise ajal.

Kliinilises uuringus 17 imetava emaga, keda raviti Cimzia'ga, täheldati minimaalset tsertolizumabpegooli ülekannet plasmast rinnapiima. Ema annusest 24-tunnise perioodi jooksul imikuni jõudev tsertolizumabpegooli osakaal oli hinnanguliselt 0,04...0,30%. Lisaks, kuna tsertolizumabpegool on valk, mis pärast suukaudset manustamist seedetraktis laguneb, on imetataval lapsel selle absoluutne biosaadavus eeldatavasti väga väike.

Fertiilsus

Mõju spermatooside liikumisvõimele ja arvu vähenemise tendentsi isastel närilistel on täheldatud ilma selge mõjuta fertiilsusele (vt lõik 5.3).

Kliinilises uuringus hindamaks tsertolizumabpegooli toimet sperma kvaliteedile randomiseeriti 20 meessoost tervet isikut, kellele manustati ühekordse nahaaluse süstena 400 mg

tsertolizumabpegooli või platseebot. 14-nädalase jälgimisperioodi jooksul ei täheldatud tsertolizumabpegooli toimet sperma kvaliteedile võrrelduna platseeboga.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Cimzia'l võib olla kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Cimzia manustamisel võib esineda pearinglust (sh vertiigo, nägemishäired ja väsimus) (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Reumatoidartriit

Cimzia toimet uuriti kontrollitud ja avatud uuringus 4049 reumatoidartriidiga patsiendil kuni 92 kuud.

Platseebokontrolliga uuringutes oli Cimzia't saavate patsientide raviaeg ligikaudu 4 korda pikem kui platseeborühmas. See erinevus on peamiselt tingitud platseebot saavate patsientide varasemast uuringu katkestamisest. Lisaks oli uuringutes RA-I ja RA-II mittereageerijatel kohustus uuring 16. nädalal katkestada, neist patsientidest enamus sai platseebot.

Kõrvaltoimete tõttu uuringu katkestanud patsientide hulk kontrollitud uuringutes oli 4,4% Cimzia rühmas ja 2,7% platseebo rühmas.

Platseebokontrolliga reumatoidartriidi uuringutes kuulusid kõige sagedasemad kõrvaltoimed organsüsteemi klasside "Infektsioonid ja infestatsioonid" (14,4% Cimzia ja 8,0% platseebo rühmas), "Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid" rühma (8,8% Cimzia ja 7,4% platseebo rühmas) ja „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“ rühma (7,0% Cimzia ja 2,4% platseebo rühmas).

Aksiaalne spondüloartriit

Cimzia't uuriti algselt 325-l aktiivse aksiaalse spondüloartriidiga (kaasa arvatud anküloseeriv spondüliit ja mitteradiograafiline aksiaalne spondüloartriit) patsiendil AS001 kliinilises uuringus kuni 4 aasta jooksul 24-nädalases platseebokontrolliga faasis, millele järgnes 24-nädalane pime-annuse periood ja 156-nädalane avatud raviperiood. Cimzia't uuriti seejärel ka 317 mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidiga patsiendil platseebokontrolliga uuringus 52 nädala jooksul (AS0006). Cimzia kasutamist aksiaalse spondüloartriidiga (sealhulgas anküloseeriva spondüliidiga ja mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidiga) patsientidel uuriti ka kuni 96 nädalat kestnud kliinilises uuringus, mis koosnes 48-nädalasest avatud sissejuhatavast perioodist (N = 736) ja sellele järgnenud 48-nädalasest platseebokontrolliga perioodist (N = 313) püsiva remissiooniga patsientidel (C-OPTIMISE). Cimzia kasutamist uuriti ka 96-nädalases avatud uuringus aksiaalse spondüloartriidiga 89 patsiendil, kellel oli esinenud diagnoositud eesmise uveiidi ägenemisi. Kõigis 4 uuringus oli nende patsientide ohutusprofiil samasugune reumatoidartriidiga ja Cimzia varasema kasutuskogemusega patsientide ohutusprofiiliga.

Psoriaatiline artriit

Cimzia't uuriti 409-l psoriaatilise artriidiga patsiendil PsA001 kliinilises uuringus kuni 4 aasta jooksul 24-nädalases platseebokontrolliga faasis, millele järgnes 24-nädalane pime-annuse periood ja 168-nädalane avatud raviperiood. Ohutusprofiil Cimzia-ravi saanud psoriaatilise artriidiga patsientide puhul oli samasugune ohutusprofiiliga reumatoidartriidiga patsientidel ja Cimzia varasema kasutuskogemusega.

Naastuline psoriaas

Cimzia kasutamist 1112 naastulise psoriaasiga patsiendil uuriti kuni 3 aastat kestnud kontrollrühmaga ja avatud uuringutes. III faasi programmis järgnes algse ravi ja säilitusravi perioodidele 96-nädalane avatud raviperiood (vt lõik 5.1). Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel ja Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel olid üldjuhul sarnase pikaajalise ohutusprofiiliga ja vastavuses Cimzia'ga omandatud varasemate kogemustega.

Kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes oli kuni 16. nädalani tõsiste kõrvaltoimetega patsientide osakaal Cimzia kasutamisel 3,5% ja platseebo kasutamisel 3,7%.

Kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes kõrvaltoimete tõttu ravi lõpetanud patsientide osakaal oli Cimzia'ga ravitud patsientidel 1,5% ja platseeboga ravitud patsientidel 1,4%.

Kõige sagedamad kuni 16. nädalani esinenud kõrvaltoimed kuulusid organsüsteemi klassidesse „Infektsioonid ja infestatsioonid“, mida esines 6,1%-l Cimzia't ja 7%-l platseebot kasutanud patsientidest, „Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid“, mida esines 4,1%-l Cimzia't ja 2,3%-l platseebot kasutanud patsientidest, ning „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“, mida esines 3,5%-l Cimzia't ja 2,8%-l platseebot kasutanud patsientidest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool tabelis 1 on esinemissageduse ja organsüsteemi klasside järgi loetletud eelkõige platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes esinenud ja turuletuleku järgselt teatatud kõrvaltoimed, mille seos Cimzia'ga on vähemalt võimalik. Sageduse kateegooriad on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Bakteriaalsed infektsioonid (sh abstsess), viirusinfektsioonid (sh <i>herpes zoster</i> , papilloomiviirus, gripiviirus)
	Aeg-ajalt	Sepsis (sh multiorganpuudulikkus, septiline šokk), tuberkuloos (sh miliaarne, dissemineerunud ja kopsuväline), seeninfektsioonid (sh oportunistlikud)
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Aeg-ajalt	Vere- ja lümfisüsteemi kasvaja (sh lümfoom ja leukeemia), parenhümatoomide organite kasvaja, mitte-melanoomsed nahavähid, prekantseroossed seisundid (sh oraalne leukoplaakia, melanotsüütiline pigmendilaik), healoomulised kasvaja ja tsüstid (sh nahapapilloomid)
	Harv	Sooletakti kasvaja, melanoom
	Teadmata	Merkelirakk-kartsinoom*, Kaposi sarkoom
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Eosinofiilsed häired, leukopeenia (sh neutropeenid, lümfopeenid)
	Aeg-ajalt	Aneemia, lümfadenopaatia, trombotsütopeenid, trombotsütoos
	Harv	Pantsütopeenid, splenomegalia, erütrotsütoos, valgete vereliblede morfoloogia kõrvalekalde
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Vaskuliidid, erütematoosluupus, ravimhüpersensitiivsus (sh anafülaktiline šokk), allergilised häired, positiivsed autoantikehad
	Harv	Angioneurootiline ödeem, sarkoidoos, seerumtõbi, pannikuliit (sh nodoosne erüteem), dermatomüosiidi sümptomite halvenemine**
Endokriinsüsteemi häired	Harv	Kilpnäärme talitluse häired
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Elektrolüütide tasakaalu häired, düslipideemia, söögiisu häired, kaalumuutused
	Harv	Hemosideroos
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Ärevus ja meeleoluhäired (sh sellega seotud sümptomid)
	Harv	Suitsiidkatsed, deliirium, vaimsed häired

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu (sh migreen), sensoorsed häired
	Aeg-ajalt	Perifeerne neuropaatia, pearinglus, treemor
	Harv	Krambid, kraniaalnärvi põletik, koordineerimise ja tasakaalu häired
	Teadmata	<i>Sclerosis multiplex*</i> , Guillain-Barré sündroom*
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemishäired (sh hägune nägemine), silma- ja silmalaugude põletikud, pisaravoolu häired
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Tinnitus, vertiigo
Südame häired	Aeg-ajalt	Kardiomiopaatia (sh südamepuudulikkus), isheemilised koronaararterite häired, arütmia (sh kodade fibrillatsioon), palpitatsioonid
	Harv	Perikardiit, atriuventrikulaarne blokaad
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon
	Aeg-ajalt	Hemorraagia või veritsemine (lokaliseeritud), hüperkoagulatsioon (sh tromboflebiit, kopsuemboolia), sünnikoop, ödem (sh perifeerne, näo), ekhümoos (sh hematoom, petehhiad)
	Harv	Tserebrovaskulaarsed häired, arterioskleroos, Raynaud' sündroom, <i>livedo reticularis</i> , teleangiiektaasiad
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Astma ja sellega seotud sümptomid, pleuraefusioon ja sellega seotud sümptomid, hingamisteede limaskestast turse ja põletik, köha
	Harv	Interstitsiaalne kopsuhaigus, pneumoniit
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus
	Aeg-ajalt	Astsiit, gastrointestinaalsed haavandid ja perforatsioon, gastrointestinaalse trakti põletik (lokaliseeritud), stomatiit, düspepsia, kõhupuhitus, suu- ja kurgu kuivus
	Harv	Odünofaagia, hüpermotiilsus
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hepatiit (sh maksaensüümide taseme tõus)
	Aeg-ajalt	Hepatopaatia (sh tsirroos), kolestaas, vere bilirubiinitaseme tõus
	Harv	Kolelitiaas
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve
	Aeg-ajalt	Alopeetsia, psoriaas (sh mädavillpsoriaas) ja sellega seotud seisundite tekkimine või halvenemine, dermatiit ja ekseem, higinäärmete häired, nahahaavandid, fotosensitiivsus, akne, naha värvuse muutused, naha kuivus, küünte ja küünevalli häired
	Harv	Naha ketendamine ja deskvamatsioon, bulloossed seisundid, juuste tekstuuride muutused, Stevens-Johnsoni sündroom**, multiformne erüteem**, lihhenoidsed reaktsioonid
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lihaste häired, vere kreatiinfosfokinaasi tõus
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Neerukahjustus, hematuuria, kusepõie ja kusejuha sümptomid
	Harv	Nefropaatia (sh nefriit)

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Menstruaaltsükli häired ja emakaveritsus (sh amenorröa), rinnanäärme häired
	Harv	Seksuaalfunktsiooni häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Palavik, valu (lokalisatsioon määratlemata), astenia, pruuritus (lokalisatsioon määratlemata), süstekoha reaktsioonid
	Aeg-ajalt	Külmavärinad, gripitaoline haigus, temperatuuritundlikkuse muutus, öine higistamine, kuumalained
	Harv	Fistul (kõik asukohad)
Uuringud	Aeg-ajalt	Vere alkaalse fosfataasi taseme tõus, pikenenud koagulatsiooniaeg
	Harv	Vere kusihaape taseme tõus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt	Nahakahjustused, pikenenud paranemine

*Neid kõrvaltoimeid on seostatud TNF-antagonistidega, kuid seos tsertolizumabpeegooliga on teadmata.

** Need nähud on olnud seotud TNF-antagonistide ravimirühmaga.

Järgnevaid kõrvaltoimeid on aeg-ajalt leitud Cimzia kasutamisel teistel näidustustel: gastrointestinaalne stenoos ja obstruktsioonid, üldine füüsilise tervise halvenemine, spontaanne abort ja azoospermia.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Kliinilistes uuringutes reumatoidartriidiga patsientidel oli uute infektsioonide esinemissagedus kõikidel Cimzia-ravi saanutel 1,03/patsient-aasta kohta ja platseebot saanutel 0,92/patsient-aasta kohta. Põhilised infektsioonid olid ülemiste hingamisteede infektsioonid, kuseteede infektsioonid ja alumiste hingamisteede infektsioonid ning herpes-viirusinfektsioonid (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Reumatoidartriidi platseebokontrolliga uuringutes oli Cimzia-ravi rühmas rohkem raskeid infektsioone, võrreldes platseebogrupiga (0,07/patsient-aasta kohta Cimzia grupis vs. 0,02/patsient-aasta kohta platseebogrupis). Kõige sagedasemad rasked infektsioonid olid pneumoonia, tuberkuloosnakkused. Esines ka tõsiseid infektsioone nagu invasiivsed oportunistlikud infektsioonid (nt pneumotsüstoos, fungaalne ösofagiit, nokardioos ja dissemineerunud *herpes zoster*). Ei ole andmeid infektsioonide suurenenud riski kohta jätkuva ekspositsiooni korral aja jooksul (vt lõik 4.4).

Uute infektsioonijuhtude esinemissagedus psoriaasi platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes oli kõigil Cimzia'ga ravitud patsientidel 1,37 juhtu patsiendiaasta kohta ja platseeboga ravitud patsientidel 1,59 juhtu patsiendiaasta kohta. Infektsioonideks olid eelkõige ülemiste hingamisteede infektsioonid ja viirusinfektsioonid (sealhulgas herpesinfektsioonid). Tõsiste infektsioonide esinemissagedus Cimzia'ga ravitud patsientidel oli 0,02 juhtu patsiendiaasta kohta. Platseeboga ravitud patsientidel tõsiseid infektsioone ei esinenud. Jätakuval kokkupuutel infektsioonide tekkeriski suurenemise kohta ravimi kasutamise jätkamisel aja jooksul tõendid puuduvad.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

Kliinilise uuringu käigus sai Cimzia-ravi 4049 patsienti (mis on 9277 patsient-aastat), kellel avastati 121 pahaloomulist kasvajat (sh 5 lümfoomi). Lümfoomi sagedus oli 0,05/100 patsient-aasta kohta ja melanoomi sagedus oli 0,08/100 patsient-aasta kohta Cimzia-ravi saanud reumatoidartriidiga uuritute seas (vt lõik 4.4). Teatatud on ühest lümfoomi juhust psoriaatilise artriidi III faasi kliinilises uuringus.

Cimzia kasutamisel psoriaasi kliinilistes uuringutes, milles raviti kokku 1112 patsienti kokku 2300 patsiendiaasta jooksul, esines 11 pahaloomulise kasvaja juhtu, välja arvatud mittemelanoomne nahavähk; neist ühel juhul tekkis lümfoom.

Autoimmuunsus

Reumatoidartriidi olulise tähtsusega uuringute alguses ANA negatiivsete patsientide seas muutus ANA Cimzia-ravi ajal positiivseks 16,7%, võrreldes 12,0% platseebogrupis. Uuringu alguses anti-dsDNA antikehade negatiivsete patsientide seas muutus anti-dsDNA positiivseks Cimzia-ravi ajal 2,2%, võrreldes 1,0% platseebogrupis. Nii platseebokontrolliga kui avatud reumatoidartriidi jätku-uuringutes teatati aeg-ajalt luupuslaadse sündroomi tekkest. Teatatud on teistest immuunvahendatud seisunditest, mille põhjuslik seos Cimzia'ga ei ole teada. Pikaajase Cimzia-ravi mõju autoimmuunsete haiguste tekkele ei ole teada.

Süstekoha reaktsioonid

Platseebokontrolliga reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes tekkisid 5,8%-l Cimzia'ga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioonid nagu erüteem, sügelemine, hematoom, valu, turse; platseeborühmas oli süstekoha reaktsioone 4,8%. Cimzia rühmas on teatatud süstekoha valust 1,5% patsientidest, kuid see ei saanud kordagi uuringu katkestamise põhjuseks.

Kreatiinfosfokinaasi tõusud

Kreatiinfosfokinaasi (CPK) tõusude sagedus oli üldjuhul kõrgem aksiaalse spondüloartriidiga patsientidel võrreldes reumatoidartriidiga patsientidega. Esinemissagedus tõusis nii platseeboga ravitud patsientidel (2,8% vs. 0,4% vastavalt aksiaalse spondüloartriidi ja reumatoidartriidi rühmas) kui ka Cimzia'ga ravitud patsientidel (4,7% vs 0,8% vastavalt aksiaalse spondüloartriidi ja reumatoidartriidi rühmas). CPK tõusud aksiaalse spondüloartriidi uuringus olid enamasti kerged kuni mõõdukad, loomult mööduvad ja teadmata kliinilise tähtsusega ning ühelgi juhul ei olnud tulemuseks uuringu katkestamine.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Korduvalt manustati annuseid kuni 800 mg subkutaanselt ja 20 mg/kg intravenoosselt. Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete või kõrvalmõjude suhtes ning alustada kohe sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumorinekroosifaktor alfa (TNF-alfa) inhibiitorid, ATC kood: L04AB05

Toimemehhanism

Cimzia on suure afiinsusega inimese TNF- α suhtes ja seondub dissotsiatsioonikonstandiga 90 pM. TNF- α on põletiku võtmetsütokiin, millel on põletikureaktsioonis keskne roll. Cimzia neutraliseerib selektiivselt TNF- α (L929 hiire fibrosarkoomi tsütotoksilisuse uuringus *in vitro* oli inimese TNF- α pärssimise IC₉₀ 4 ng/ml), kuid ei neutraliseeri lümfotoksiin- α (TNF- β).

Cimzia'l on näidatud võimet neutraliseerida annusest sõltuval viisil membraaniga seotud ja lahustuvat inimese TNF- α 'd. Monotsüütide inkubatsioonil Cimzia'ga saadi lipopolüsahhariid(LPS)-indutseeritud TNF- α ja IL-1 β produktsiooni annusest sõltuv inhibitsioon inimese monotsüütides.

Cimzia ei sisalda kristalliseeruvat (Fc) regiooni, mis on olemas täielikus antikehas, ja seetõttu ta ei fikseeri kompleменти ega tekita antikehast-sõltuvat rakulist tsütotoksilisust *in vitro*. Inimese perifeersest verest saadud monotsüütide ja lümfotsüütide *in vitro* katsetes ei põhjusta ta apoptoosi ega ka neutrofiilide degranulatsiooni.

Kliiniline efektiivsus

Reumatoidartriit

Cimzia efektiivsus ja ohutus on kindlaks tehtud 2 randomiseeritud, platseebokontrolliga, topeltpimedas kliinilises uuringus ≥ 18 -aastastel aktiivse reumatoidartriidi diagnoosiga patsientidel (vastavalt Ameerika Reumatoloogia Kolledži (ACR) kriteeriumitele): RA-I (RAPID 1) ja RA-II (RAPID 2). Kõikidel patsientidel oli ≥ 9 turses ja valulikku liigest ja aktiivne RA oli diagnoositud vähemalt 6 kuud enne uuringu alustamist. Mõlemas uuringus manustati Cimzia subkutaanselt kombinatsioonis oraalse MTX-ga stabiilsetes annustes vähemalt 10 mg nädalas (2 kuu jooksul) minimaalselt 6 kuu jooksul.

Cimzia efektiivsust ja ohutust hinnati DMARD-ravi mittesaanud aktiivse reumatoidartriidiga täiskasvanutel randomiseeritud, platseebokontrolliga, topeltpimedas kliinilises uuringus (C-EARLY). C-EARLY uuringu patsiendid olid ≥ 18 -aastased, neil oli ≥ 4 turses ja valulikku liigest ning mõõdukas kuni raske aktiivne progresseeruv RA oli diagnoositud 1 aasta jooksul enne uuringu alustamist (2010 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) klassifikatsiooni kriteeriumite järgi). Keskmine periood diagnoosist oli 2,9 kuud ning patsiendid ei olnud DMARD-ravi saanud (sh MTX). MTX ravi alustati nii Cimzia kui ka platseeborühmas 0. nädalal (10 mg/nädalas); annus tiitriti maksimaalse talutava annuseni 8 nädalaga (lubatud annus minimaalselt 15 mg/nädalas, maksimaalselt 25 mg/nädalas) ning seda annust hoiti kogu uuringu vältel (MTX keskmine annus platseeborühmas ja Cimzia-rühmas peale 8 nädalat oli vastavalt 22,3 mg/nädalas ja 21,1 mg/nädalas).

Tabel 2 Kliinilise uuringu kirjeldus

Uuringu number	Patsientide arv	Aktiivne annustamisrežiim	Uuringu eesmärgid
RA-I (52 nädalat)	982	400 mg (0., 2., 4. nädal) koos MTX-ga 200 mg või 400 mg iga 2 nädala järel koos MTX-ga	Nähtude ja sümptomite ravi ning struktuuralse kahjustuste inhibeerimise hindamine. Kaasnevad esmased lõpptulemid: ACR 20 24. nädalal ja mTSS muutus algpunktist 52. nädalani
RA-II (24 nädalat)	619	400 mg (0., 2., 4. nädal) koos MTX-ga 200 mg või 400 mg iga 2 nädala järel	Nähtude ja sümptomite ravi ning struktuuralse kahjustuste inhibeerimise hindamine. Esmane lõpptulem: ACR 20 24. nädalal
C-EARLY (kuni 52 nädalat)	879	400 mg (0., 2., 4. nädal) koos MTX-ga 200 mg iga 2 nädala järel koos MTX-ga	Nähtude ja sümptomite ravi ning struktuuralse kahjustuste inhibeerimise hindamine DMARD-ravi varem mittesaanud patsientidel. Esmane lõpptulem: püsivas remissioonis* olevate patsientide proportsioon 52. nädalal

mTSS: modifitseeritud Sharpi üldskoor

*Püsivat remissiooni 52. nädalal defineeritakse kui DAS28[ESR] $< 2,6$ nii 40. nädalal kui ka 52. nädalal.

Nähud ja sümptomid

Uuringu RA-I ja RA-II tulemused olid võrreldavad ja on toodud tabelis 3. ACR 20 ja ACR 50 ravivastus oli patsientidel mõlemas uuringus 1. ja 2. nädala järel statistiliselt oluliselt suurem kui platseebo puhul. Ravivastus säilis kuni 52. nädalani (RA-I) ja 24. nädalani (RA-II). 783-st aktiivravi uuringusse RA-I randomiseeritud patsiendist sai 52 nädalat platseeboravi 508 patsienti ja nad võeti vastu avatud jätku-uuringusse. Kaks aastat kestnud avatud jätku-uuring viidi läbi 427 patsiendiga ja nad said kokku 148 nädalat Cimzia-ravi. Uuritud ACR 20 vastusmäär sel ajahetkel oli 91%. Pidurdumine (RA-I) DAS28 (ESR) skoori osas oli oluliselt märkimisväärne ($p < 0,001$) 52. nädalal (RA-I) ja 24. nädalal (RA-II) võrreldes platseeboga ja ravivastus säilis 2 aasta jooksul avatud jätku-uuringus RA-I.

Tabel 3 ACR ravivastus uuringutes RA-I ja RA-II

	Uuring RA-I Kombinatsioon metotreksaadiga (24 ja 52 nädalat)		Uuring RA-II Kombinatsioon metotreksaadiga (24 nädalat)	
Ravivastus	Platseebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX iga 2 nädala järel N=393	Platseebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX iga 2 nädala järel N=246
ACR 20				
24. nädal	14%	59%**	9%	57%**
52. nädal	13%	53%**	N/A	N/A
ACR 50				
24. nädal	8%	37%**	3%	33%**
52. nädal	8%	38%**	N/A	N/A
ACR 70				
24. nädal	3%	21%**	1%	16%*
52. nädal	4%	21%**	N/A	N/A
Kliiniliselt oluline ravivastus ^a	1%	13%**		

Cimzia vs. platseebo: * $p \leq 0,01$, ** $p < 0,001$

^a. Kliiniliselt oluline ravivastus on defineeritud kui ACR 70 ravivastuse saavutamine igal hindamisel järjepideva 6-kuulise perioodi jooksul

Wald p-väärtused ravi võrdluse osas leiti kasutades logistilist regressiooni koos ravi ja regiooni faktoritega.

Ravivastuse protsent, mis põhineb andmeid kogutavatel patsientide arvul (n) vastavas lõpptulemi ja ajapunktis, võib erineda N-st

Kliiniline uuring C-EARLY täitis oma esmast lõpptulemit ja teisest tähtsaimat lõpptulemit. Uuringu tähtsaimad tulemused on esitatud tabelis 4.

Tabel 4 Kliiniline uuring C-EARLY: püsivas remissioonis patsientide protsentuaalne hulk ja püsivalt madal haiguse aktiivsus 52. nädalal

Vastus	Platseebo+MTX N= 213	Cimzia 200 mg + MTX N= 655
Püsiv remissioon* (DAS28(ESR) < 2,6 nii 40. nädalal kui ka 52. nädalal)	15,0 %	28,9%**
Püsivalt madal haiguse aktiivsus (DAS28(ESR) ≤ 3,2 nii 40. nädalal kui ka 52. nädalal)	28,6 %	43,8%**

* Kliinilise uuringu C-EARLY esmane lõpptulem (kuni 52. nädalat)

Täielik analüüside kogum, puuduvatele väärtustele mittevastav hindamisväärtus.

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

p väärtus on leitud logistilise regressiooni mudelil arvestades ravi-, piirkonna- ja ajalisi RA diagnoosi faktoreid võrreldes algandmetega (≤ 4 kuud vs. > 4 kuud)

Cimzia+MTX-rühmas oli patsientidel suurem DAS 28 (ESR) vähenemine algandmetega võrreldes kui platseebo+MTX-rühmal 2. nädalal ja see kestis kuni 52. nädalani ($p < 0,001$ igal visiidil). Remissiooni ($\text{DAS28(ESR)} < 2,6$), madala haigusaktiivsuse ($\text{DAS28(ESR)} \leq 3,2$), ACR50 ja ACR 70 hindamine visiitidel näitas, et Cimzia+MTX-ravi tagas kiirema ja tõhusama ravivastuse kui PBO+MTX-ravi. Need tulemused säilisid 52 nädala jooksul DMARD-ravi mittesaanud patsientide ravis.

Radiograafiline ravivastus

Uuringus RA-I hinnati struktuurse liigesekahjustuse progresseerumise pidurdumist radiograafiliselt, mida väljendati mTSS ja selle komponentide muutusena, erosiooni skoori ja liigespilu kitsenemise (JSN) skoorina 52. nädalal, võrreldes algpunktiga. Cimzia-rühmas täheldati oluliselt vähem radiograafilist progressiooni kui platseeborühmas 24. ja 52. nädalal (vt tabel 5). Platseeborühmas ei leitud radiograafilist progressiooni 52% ($\text{mTSS} \leq 0,0$) 52. nädalal, võrreldes 69% Cimzia 200 mg ravirühmades.

Tabel 5 Muutused uuringus RA-I 12 kuu jooksul

	Platseebo + MTX N=199 Keskmine (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N=393 Keskmine (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Platseebo + MTX Keskmine erinevus
mTSS			
52. nädal	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Erosiooni skoor			
52. nädal	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
JSN skoor			
52. nädal	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-väärtused olid $< 0,001$ nii mTSS kui erosiooni skoori ja $\leq 0,01$ mõlemas ajapunktis JSN skoori osas. ANCOVA sobitati astmestatud muutusega algpunktist iga mõõtmise suhtes koos regiooni ja ravi faktorite ja kovariantse astmestatud algpunktiga.

783-st aktiivravi uuringusse RA-I randomiseeritud patsiendist sai 52 nädalat platseeboravi 508 patsienti ja nad võeti vastu avatud jätku-uuringusse. Struktuurse liigesekahjustuse progresseerumise pidurdumine leiti 449 patsiendil, kes jätkasid ravi Cimzia'ga vähemalt 2 aastat (RA-I ja avatud jätku-uuringus) ja neilt saadi väärtuslikke andmeid kahe aasta jooksul.

Kliinilises uuringus C-EARLY inhibeeris Cimzia+ MTX radiograafilist progressiooni võrreldes platseebo+MTX-ga 52. nädalal (vt tabel 6). Platseebo+MTX rühmas ei esinenud 49,7% patsientidel radiograafilist progressiooni (muutus $\text{mTSS} \leq 0,5$) 52. nädalal võrreldes 70,3% Cimzia+MTX-rühmaga ($p < 0,001$).

Tabel 6 Radiograafiline muutus 52. nädalal kliinilises uuringus C-EARLY

	Platseebo +MTX N = 163 Keskmine (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Keskmine (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Platseebo +MTX Erinevus*
mTSS			
52. nädal	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005; -0,500)
Erosiooni skoor			
52. nädal	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508; -0,366)
JSN skoor			
52. nädal	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000; 0,000)

Radiograafiline kirjeldus koos lineaarse üldistusega.

* Hodges-Lehmann'i hinnanguline nihe ja 95% asümptomaatiline (Mosese) usaldusintervall.

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

p-väärtus arvutati ANCOVA mudeliga liigitades kriteeriumeid ravi, piirkonna ja RA diagnoosi saamise aja suhtes algandmetega (≤ 4 kuud vs. > 4 kuud).

Liigesefunktsiooni ravivastus ja tervisega seotud tulemused

Uuringutes RA-I ja RA-II teatasid Cimzia'ga ravitud patsiendid liigesefunktsiooni olulisest paranemisest (hinnatud Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) küsimustikuga) ja väsimuse (kurnatuse) vähenemisest (hinnatud Fatigue Assessment Scale (FAS) küsimustikuga) 1. nädalal ja kogu uuringu jooksul kuni uuringute lõpuni võrreldes platseeboga. Mõlemas uuringus teatasid Cimzia'ga ravitud patsiendid, võrreldes platseeboga, oluliselt rohkem paranemisest SF-36 Physical and Mental Component Summaries ja kõigis elukvaliteedi hindamise kriteeriumites. Füüsilise funktsiooni ja HRQoL testi paranemine säilis 2 aasta jooksul RA-I avatud jätku-uuringus. Uuringutes RA-I ja RA-II teatasid Cimzia'ga ravitud patsiendid statistiliselt olulisest paranemisest, mida hinnati Work Productivity Survey küsimustikuga võrreldes platseeborühma patsientidega.

C-EARLY uuringus saavutasid Cimzia+MTX-rühma patsiendid 52. nädalal olulise paranemise valu osas võrreldes platseebo+MTX-rühmaga, hinnatuna *Patient Assessment of Arthritis Pain* (PAAP) skaalal -48,5 vs. - 44,0 (väikseim standardhälve) ($p < 0,05$).

DoseFlex kliiniline uuring:

Cimzia efektiivsust ja ohutust võrreldes platseeboga uuriti kahe annustamisrežiimi puhul (200 mg iga 2 nädala järel ja 400 mg iga 4 nädala järel) 18-nädalases avatud, sissejuhatavas perioodis (*run-in*) ja 16-nädalases, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus aktiivse reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel, kellel diagnoos vastas ACR kriteeriumitele ja kellel oli mittepiisav ravivastus MTX-le.

Patsiente raviti Cimzia algannusega 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4, millele järgnes 200 mg Cimzia't iga 2 nädala järel esialgse avatud uuringu perioodil. Patsiendid, kes vastasid ACR 20 kriteeriumitele uuringu 16. nädalal, randomiseeriti 18. nädalal uuringusse annustamisrežiimiga Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel, Cimzia 400 mg iga 4 nädala järel või platseebo kombinatsioonis MTX-ga järgneval 16-l nädalal (uuringu kogukestus oli 34 nädalat). Pärast sissejuhatavat perioodi (ACR 20: 83-84% 18. nädalal) olid kõik kolm rühma hästi tasakaalustatud ravivastusega.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli ACR 20 vastusemäär 34. nädalal. 34. nädala tulemused on toodud tabelis 7. Mõlemad Cimzia raviskeemid kinnitasid ravivastust ja olid statistiliselt olulised võrreldes platseeboga 34. nädalal. ACR 20 lõpptulem saavutati mõlema puhul, nii Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel kui 400 mg iga 4 nädala järel.

Tabel 7 ACR ravivastus DoseFlex kliinilises uuringus 34. nädalal

Annustamisrežiim nädalatel 0 kuni 16	Cimzia 400 mg + MTX 0., 2. ja 4. nädalal, millele järgnes Cimzia 200 mg + MTX iga 2 nädala järel		
Randomiseeritud, topeltpime annustamisrežiim nädalatel 18 kuni 34	Platseebo + MTX N=69	Cimzia 200 mg + MTX iga 2 nädala järel N=70	Cimzia 400 mg + MTX iga 4 nädala järel N=69
ACR 20 p-väärtus*	45% N/A	67% 0,009	65% 0,017
ACR 50 p-väärtus*	30% N/A	50% 0,020	52% 0,010
ACR 70 p-väärtus*	16% N/A	30% 0,052	38% 0,005

N/A: „Pole asjakohane“

* Wald p-väärtused Cimzia 200 mg kohta vs. platseebo ja Cimzia 400 mg kohta vs. platseebo võrdluste osas leiti kasutades logistilist regressioonimudelit koos ravi faktoritega.

Aksiaalne spondüloartriit (mitteradiograafiline aksiaalne spondüloartriit ja anküloseeriva spondüliidi alarühmad)

AS001

Cimzia efektiivsust ja ohutust uuriti ühes mitmekeskses, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus (AS001) 325-l aktiivse aksiaalse spondüloartriidiga ≥ 18 aasta vanusel patsiendil, kellel täiskasvanueas alanud aksiaalne spondüloartriit oli kestnud vähemalt 3 kuud defineerituna vastavalt *Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS) aksiaalse spondüloartriidi klassifikatsioonikriteeriumidele. Aksiaalse spondüloartriidi üldrühm hõlmas anküloseeriva spondüliidi (AS) (tuntud kui radiograafiline aksiaalne spondüloartriit) alarühmi koos ja ilma (mitteradiograafiline aksiaalne spondüloartriit [nr-axSpA]) radiograafilise leiuta anküloseeriva spondüliidi kohta. Patsientidel oli aktiivne haigus defineerituna Bath'i anküloseeriva spondüliitilise haiguse aktiivsuseindeksi (BASDAI) järgi ≥ 4 , seljavalu ≥ 4 vastaval numbrilisel skaalal (NRS) 0...10 ja tõusnud CRP või tõendatud sakroiliit magnetresonantstomograafias (MRI). Patsientidel pidi olema talumatus või ebapiisav ravivastus vähemalt ühe NSAID suhtes. 16% patsientide koguarvust olid eelnevalt kasutanud TNF-antagoniste. Patsiente raviti Cimzia algannusega 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4 (mõlemas ravirühmas) või platseeboga, millele järgnes 200 mg Cimzia't iga 2 nädala järel või 400 mg Cimzia't iga 4 nädala järel või platseebo. 87,7% patsiente said samaaegselt NSAIDe. Esmane tulemusnäitaja oli ASAS20 vastusemäär 12. nädalal. 24-nädalasele topeltpimedale, platseebokontrolliga raviperioodile järgnes 24-nädalane pime-annuse raviperiood ja 156-nädalane avatud raviperiood. Uuringu maksimaalne kestus oli 204 nädalat. Kõik patsiendid said Cimzia't nii pime-annuse perioodil kui ka avatud jätku-uuringu perioodil. Kokku läbisid 199 patsienti (61,2% randomiseeritud patsientidest) 204-nädalase uuringu.

Tähtsaimad tulemusnäitajad

AS001 kliinilises uuringus saavutati 12. nädalal ASAS20 vastused 58%-l Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel saanud patsientidest ja 64%-l Cimzia't 400 mg iga 4 nädala järel saanud patsientidest võrreldes 38% platseebot saanud patsientidega ($p < 0,01$). Üldrühmas oli ASAS20 saavutanute protsent kliiniliselt oluline ja märkimisväärselt kõrgem Cimzia ravirühmades (200 mg iga 2 nädala järel ja 400 mg iga 4 nädalal järel) võrreldes platseeborühmaga igal visiidil alates 1. nädalast kuni 24. nädalani ($p \leq 0,001$ igal visiidil). 12. ja 24. nädalal oli ASAS40 saavutanute protsent Cimzia-rühmas suurem võrreldes platseeboga.

Sarnased tulemused saadi nii anküloseeriva spondüliidi kui ka mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidi alarühmades. Naissoost patsientidel olid ASAS20 vastused statistiliselt oluliselt erinevad võrreldes platseeboga kuni peale 12. nädalat.

ASAS 5/6 paranemised, osaline remissioon ja BASDAI-50 olid statistiliselt olulised 12. ja 24. nädalal ning jäid püsima kuni 48. nädalani nii üld- kui alarühmades. Tähtsaimad tulemusnäitajad AS001 kliinilises uuringus on toodud tabelis 8. Kõik eelnevalt nimetatud paranemised tähtsaimates tulemusnäitajates jäid uuringus osalenud patsientidel püsima kuni 204. nädalani nii üld- kui alarühmades.

Tabel 8 Tähtsaimad tulemusnäitajad AS001 kliinilises uuringus (patsientide protsent)

Parameetrid	Anküloseeriv spondüliit		Mitteradiograafiline aksiaalne spondüloartriit		Aksiaalne spondüloartriit Üldrühm	
	Platseebo N=57	Cimzia kõik annustamis-režiimid ^(a) N=121	Platseebo N=50	Cimzia kõik annustamis-režiimid ^(a) N=97	Platseebo N=107	Cimzia kõik annustamis-režiimid ^(a) N=218
ASAS20^(b,c)						
12. nädal	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
24. nädal	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40^(c,d)						
12. nädal	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
24. nädal	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(c,d)						
12. nädal	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
24. nädal	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Osaline remissioon^(c,d)						
12. nädal	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
24. nädal	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI 50^(c,d)						
12. nädal	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
24. nädal	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

(a) Cimzia kõik annustamisrežiimid = andmed hõlmavad Cimzia 200 mg manustatuna iga 2 nädala järel, millele eelnes algannus 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4 pluss Cimzia 400 mg manustatuna iga 4 nädala järel, millele eelnes algannus 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4.

(b) Tulemused on randomiseeritud rühmast

(c) Wald p-väärtused on määratud raviviiside võrdluseks kasutades logistilist regressiooni koos faktoritega ravi ja piirkonna jaoks.

(d) Täisanalüüs

NA = pole saadaval

* $p \leq 0,05$, Cimzia vs. platseebo

** $p < 0,001$, Cimzia vs. platseebo

Lüüsisamba liikuvus

Lüüsisamba liikuvust hinnati topeltpimedas ja platseebokontrolliga perioodil BASMI abil ravi erinevatel etappidel (k.a alguses, 12. ja 24.nädalal). Kliiniliselt tähendusrikast ja statistiliselt olulist erinevust Cimzia-ravi saanud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega täheldati pärast algvisiiti toimunud kõikidel visiitidel. Erinevus platseebost kaldus olema suurem mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidi (nr-axSpA) puhul kui AS alarühmas, mis võib olla põhjustatud väiksemast kroonilisest struktuursest kahjustusest nr-axSpA patsientidel.

24-ndaks nädalaks saavutatud paranemine BASMI lineaarväärtuses säilis kuni 204. nädalani patsientidel, kes jätkasid uuringus.

Füüsiline funktsioon ja tervisega seotud tulemused

AS001 kliinilises uuringus paranes Cimzia'ga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga märkimisväärselt füüsiline funktsioon (hinnatuna BASFI järgi) ja valu (hinnatuna *Total and Nocturnal Back Pain NRS* skaalal). Cimzia'ga ravitud patsiendid teatasid märkimisväärselt paranemisest väsimuse osas BASDAI-väsimuse ühiku alusel ja tervisega seotud elukvaliteedis mõõdetuna anküloseeriva spondüliidi QoL (ASQoL) ja SF-36 *Physical and Mental Component Summaries* alusel ja kõigis tegevusvaldkondade skoorides võrreldes platseeboga. Cimzia-ravi saanud patsientidel esines võrreldes platseeboga märkimisväärne aksiaalse spondüloartriidiga seotud produktiivsuse paranemine tööl ja koduses majapidamises, nagu näitas *Work Productivity Survey*. Enamik eelnevalt nimetatud paranemistest püsisid uuringus osalenud patsientidel kuni 204. nädalani.

Põletiku vähenemine magnetresonantstomograafias (MRI)

153-l patsiendil läbi viidud ülesvõtte alauuringus hinnati põletikunäitajaid MRI abil 12. nädalal ja väljendati muutustena võrreldes alghetkega SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) skoori abil ristluu-niudelu liigeses ja ASspiMRI-a skoorina Berlin muutuste kohta lülisambas. Märkimisväärsed põletikunäitajate vähenemist täheldati 12. nädalal mõlemas ristluu-niudelu liigeses ja lülisambas Cimzia-ravi saanud patsientidel (kõik annuste rühmad) nii aksiaalse spondüloartriidi üldrühmas kui ka anküloseeriva spondüliidi ja mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidi alarühmades.

Uuringusse jäänud patsientidel, kellel olid nii alg- kui ka 204. nädala väärtused, jäi enamikul püsima põletiku vähenemine ristluu-niudelu liigeses (n=72) ja lülisambas (n=82) kuni 204. nädalani nii aksiaalse spondüloartriidi üldrühmas kui ka anküloseeriva spondüliidi ja mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidi alarühmades.

C-OPTIMISE

Annuse vähendamise ja ravi lõpetamise efektiivsust ja ohutust püsiva remissiooniga patsientidel hinnati varajase aktiivse aksiaalse spondüloartriidiga (sümptomite kestus vähem kui 5 aastat) täiskasvanud patsientidel (vanuses 18...45 aastat), kellel oli ASDAS-i skoor $\geq 2,1$ (ja uuringu AS001 kriteeriumitega sarnased haiguse kaasamiskriteeriumid) ja kellel oli olnud ebapiisav ravivastus vähemalt kahele mittesteroidsele põletikuvastasele ravimile või mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite talumatus või vastunäidustus neile. Patsientide seas olid nii aksiaalse spondüloartriidi anküloseeriva spondüliidi kui ka mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidiga alarühmad ning nad kaasati 48-nädalasse avatud sissejuhatavasse perioodi (A-osa), mille jooksul nad kõik said 0., 2. ja 4. nädalal kolm Cimzia 400 mg küllastusannust ja seejärel 6. kuni 46. nädalal iga 2 nädala järel Cimzia't 200 mg.

Püsiva remissiooni saavutanud patsiendid (mida määratleti mitteaktiivse haigusena [ASDAS $< 1,3$] vähemalt 12 nädala jooksul), kelle remissioon püsis ka 48. nädalal, randomiseeriti B-ossa ja neile manustati 48 nädala jooksul kas Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel (N = 104), Cimzia't 200 mg iga 4 nädala järel (annuse vähendamine, N = 105) või platseebot (ravi lõpetamine, N = 104).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli B-osas ägenemiseta patsientide osakaal.

Patsiendid, kellel tekkis B-osas ägenemine, s.t 2 järjestikusel visiidil ASDAS $\geq 2,1$ või ükskõik millisel B-osa visiidil ASDAS $> 3,5$, said päästvaks raviks vähemalt 12 nädala jooksul iga 2 nädala järel Cimzia't 200 mg (platseeboga ravitud patsientidele Cimzia 400 mg küllastusannus 0., 2. ja 4. nädalal).

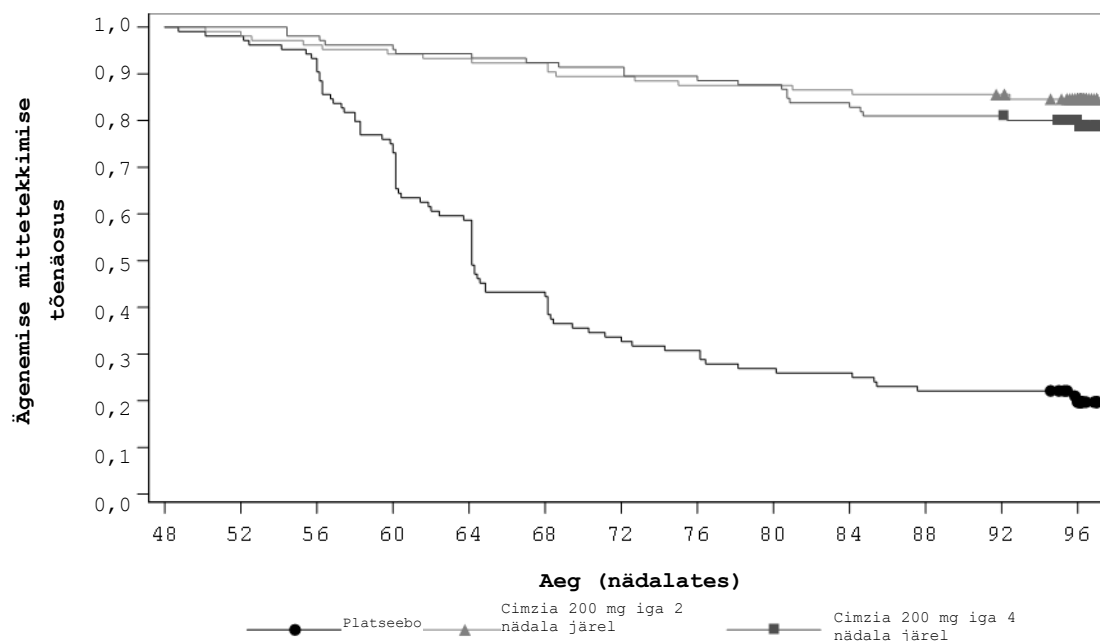
Kliiniline ravivastus

A-osas 48. nädalal püsiva remissiooni saavutanud patsientide osakaal oli aksiaalse spondüloartriidi üldises populatsioonis 43,9% ning oli mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidiga (45,3%) ja anküloseeriva spondüliidiga (42,8%) alarühmades sarnane.

B-ossa randomiseeritud patsientidest (N = 313) ei tekkinud statistiliselt olulisel (p $< 0,001$, ravivastuseta tuletatud) osal patsientidest ägenemist ravi jätkamisel Cimzia 200 mg annusega iga 2 nädala järel (83,7%) ega Cimzia 200 mg annusega iga 4 nädala järel (79,0%) võrreldes ravi lõpetamisega (20,2%).

Ravi lõpetanud rühma ja kummagi Cimzia ravirühma võrdlemisel oli ägenemiseni kulunud aja erinevus statistiliselt oluline (mõlema võrdluse puhul p $< 0,001$) ja kliiniliselt oluline. Platseeborühmas algasid ägenemised ligikaudu 8 nädala möödumisel Cimzia kasutamise lõpetamisest ja enamik ägenemistest tekkis 24 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist (joonis 1).

Joonis 1. Ägenemiseni kulunud aja Kaplani-Meieri kõver



Kasutati ravivastuseta patsientide osakaalu tuletamist. Tulemused on randomiseeritud kogumi kohta. Märkus. Aega ägenemiseni määratleti ajana randomiseerimisest ägenemise kuupäevani. Uuringus osalejate kohta, kellel ägenemist ei tekkinud, tsenseeriti aeg ägenemiseni 96. nädala visiidi kuupäeval. Kaplani-Meieri kõver lühendati 97 nädalani, kui uuringusse oli jäänud veel < 5% osalejatest.

B-osa tulemused on esitatud tabelis 9.

Tabel 9 Kliinilise ravivastuse püsimine B-osas 96. nädalal

Tulemusnäitajad	Platseebo (ravi lõpetamine) N = 104	CIMZIA 200 mg iga 2 nädala järel N = 104	CIMZIA 200 mg iga 4 nädala järel N = 105
ASDAS-MI, n (%)¹			
B-osa algtase (48. nädal)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
96. nädal	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
B-osa algtase (48. nädal)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
96. nädal	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
BASDAI muutus B-osa algtasemelt (48. nädal), vähimruutude keskmine (standardviga)²			
96. nädal	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
ASDAS-i muutus B-osa algtasemelt (48. nädal), vähimruutude keskmine (standardviga)²			
96. nädal	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Kasutati ravivastuseta patsientide osakaalu tuletamist. Tulemused on randomiseeritud kogumi kohta.

² Kasutati korduvmõõtmistega segamudelit (MMRM). Tulemused on randomiseeritud kogumi kohta. ASDAS-MI = anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor – oluline paranemine; ASAS: hindamine Spondüloartriidi Rahvusvahelise Ühingu järgi; ASAS40 = ASAS40% ravivastuse kriteeriumid

Märkus: olulist paranemist ASDAS-i järgi määratletakse vähenemisena algtasemelt $\geq 2,0$.

Märkus: ASDAS-i järgi kliinilise paranemise muutujate ja ASAS-i muutujate määratlemisel oli võrdlusaluseks A-osa algtase

* Nominaalne $p < 0,001$, Cimzia vs. platseebo

Põletiku vähenemine magnetresonantstomograafias (MRT)

B-osas hinnati põletikutunnuseid 48. nädalal ja 96. nädalal MRT-ga ja väljendati ristluu-niudeluu liigese SPARCC ja ASSpiMRI-a skooride (Berliini muudatusi arvestades) muutusena algtasemega võrreldes. Patsientidel, kelle remissioon püsis 48. nädalal, ei olnud põletikku või oli väga väike põletik ning olenemata ravirühmast 96. nädalal põletiku olulist suurenemist ei täheldatud.

Ravi uuesti alustamine ägenemisega patsientidel

B-osas tekkis ägenemine 70%-l (73/104) platseeboga ravitud patsientidest, 14%-l (15/105) patsientidest, keda raviti Cimzia 200 mg annusega iga 4 nädala järel, ja 6,7%-l (7/104) patsientidest, keda raviti Cimzia 200 mg annusega iga 2 nädala järel, ning neid raviti seejärel Cimzia 200 mg annusega iga 2 nädala järel.

Kõik 15 patsienti, kellel tekkis ägenemine rühmas, kellele määrati raviks Cimzia 200 mg iga 4 nädala järel, said 12 nädalat päästvat ravi ja nende kohta olid saadaval ASDAS-i andmed, neist 12-l (80%) näitas ASDAS 12 nädala möödumisel avatud ravi uuesti alustamisest vähest või mitteaktiivset haigust (s.t kõigil ASDAS < 2,1).

73 patsiendist, kellel tekkis ägenemine ravi lõpetamise rühmas, said 71 patsienti 12 nädalat päästvat ravi Cimzia'ga ja nende kohta olid saadaval ASDAS-i andmed; neist 64-l (90%) näitas ASDAS 12 nädala möödumisel avatud ravi uuesti alustamisest vähest või mitteaktiivset haigust (s.t kõigil ASDAS < 2,1).

Uuringu C-OPTIMISE tulemuste põhjal võib kaaluda annuse vähendamist patsientidel, kellel on remissioon püsinud pärast üks aasta kestnud ravi Cimzia'ga (vt lõik 4.2). Cimzia'ga ravi lõpetamist seostatakse suure ägenemise tekkimise riskiga.

Mitterradiograafiline aksiaalne spondüloartriit (nr-axSpA)

Cimzia efektiivsust ja ohutust hinnati 52-nädalase mitmekeskuselise, randomiseeritud, topeltpimed, platseebokontrolliga uuringu (AS0006) käigus 317 ≥18-aastaselt täiskasvanu eas alanud, vähemalt 12 kuud kestnud aksiaalse spondüloartriidi ja seljavaluga patsiendil. Patsiendid pidid vastama mitterradiograafilise aksiaalse spondüloartriidi (nr-axSpA) ASAS kriteeriumitele (v.a perekonna anamnees ja olema hea MSPVA ravivastusega) ning varasemate objektiivsete põletikusümptomitega, millele viitavad normaalmaärast kõrgemad C-reaktiivse valgu (CRP) tasemed ja/või magnetresonantstomograafial (MRT) tuvastatud sakroiliit, mis tähistab põletikulist haigust [positiivne CRP (> ULN) ja/või positiivne MRT], kuid ilma selge sakroiliakaalligeste struktuurikahjustuse radiograafilise tõenduseta. Patsientidel oli aktiivne haigus BASDAI ≥4 määratluse alusel ja ≥4 seljavalu 0...10 NRS numbrilise hinnangu skaalal. Patsientidel pidi olema talumatus või ebapiisav vastus vähemalt kahele MSPVA-le. Patsiente raviti platseeboga või Cimzia 400 mg algannusega 0., 2. ja 4. nädalal, millele järgnes 200 mg Cimzia't iga 2 nädala järel. Tavaravimite (nt MSPVA-d, DMARD-id, kortikosteroidid, analgeetikumid) kasutamine ja annuse korrigeerimine oli lubatud igal ajal. Esmane efektiivsuse muutuja oli anküloseeriva spondüliidi toimeskaala peamise paranemise (ASDAS-MI) vastus 52. nädalal. ASDAS-MI vastust määratleti ASDAS vähenemisena (paranemine) ≥2,0 algväärtuse suhtes või madalaima võimaliku skoori saavutamisenäitajana. ASAS 40 oli teisene tulemusnäitaja.

Ravi eelselt oli nii CIMZIA grupis kui ka platseebogrupis vastavalt 37% ja 41% patsientidest kõrge aktiivsusega haigus (ASDAS ≥2,1, ≤3,5) ja 62% ning 58% patsientidest oli väga kõrge aktiivsusega haigus (ASDAS >3,5) vastavalt.

Kliiniline ravivastus

AS0006 uuring, mis teostati katseisikutel, kellel ei esinenud radiograafilisi SI-liigeste põletiku tunnuseid, kinnitas AS001 uuringu selles alarühmas eelnevalt näidatud toimet.

52. nädalal saavutas statistiliselt oluliselt suurem Cimzia'ga ravitud patsientide suhtarv ASDAS-MI vastuse, võrreldes platseeboravi saanud patsientidega. Cimzia'ga ravi saanud patsientidel esines samuti aksiaalse spondüloartriidi aktiivse haiguse mitmikkomponentide, sealhulgas CRV, paranemisi võrreldes platseeboga. Nii 12. kui ka 52. nädalal olid ASAS 40 vastused märkimisväärselt suuremad kui platseebo puhul. Peamised tulemused on esitatud tabelis 10.

Tabel 10 ASDAS-MI ja ASAS 40 vastused AS0006 uuringus (patsientide protsent)

Parameetrid	Platseebo N=158	Cimzia ^a 200 mg iga 2 nädala järel N=159
ASDAS-MI 52. nädal	7%	47%*
ASAS 40 12. nädal	11%	48%*
52. nädal	16%	57%*

^a Cimzia't manustati iga 2 nädala järel, millele eelnes 400 mg algannus 0., 2. ja 4. nädalal

* p<0.001

Kõik protsendid peegeldavad täieliku analüüsi käigus ravile reageerinud patsientide suhtarvu.

52. nädalal oli ASDAS mitteaktiivse haiguse (ASDAS <1,3) saavutanud patsientide protsent 36,4% Cimzia rühmas, võrreldes platseeborühma 11,8% protsendiga.

52. nädalal oli Cimzia'ga ravi saanud patsientidel näha MASESe kliiniliselt olulist paranemist, võrreldes platseeboga (LS keskmise muutus ravieelselt tasemelt vastavalt -2,4; -0,2).

Psoriaatiline artriit

Cimzia efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus (PsA001) 409-l ≥ 18 -aastaselt patsiendil, kellel täiskasvanueas alanud psoriaatiline artriit oli kestnud vähemalt 6 kuud (vastavalt psoriaatilise artriidi klassifikatsioonile (CASPAR) kriteeriumitele). Patsientidel oli ≥ 3 turses ja valulikke liigest ja ägeda faasi reaktiivsuse näitajad kõrgenenud. Samuti olid patsientidel ägedad psoriaatilised nahakahjustused või anamneesis psoriaas ning 1 või kaks korda nurjunud ravi haigust modifitseerivate antireumaatilistega ravimitega (DMARDs). Eelnev ravi ühe TNF-antagonistiga oli lubatud ning 20% patsientide koguarvust olid eelnevalt kasutanud TNF-antagonisti. Patsiente raviti Cimzia algannusega 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4 (mõlemas ravirühmas) või platseeboga, millele järgnes 200 mg Cimzia't iga 2 nädala järel või 400 mg Cimzia't iga 4 nädala järel või platseebo iga 2 nädala järel. Samaaegselt said NSAIDe ja DMARDe vastavalt 72,6% ja 70,2% patsientidest. Kaks esmast tulemusnäitajat olid protsentuaalne arv patsientidest, kes saavutasid ACR 20 ravivastuse 12. nädalaks ning muutuse algväärtustest modifitseeritud Sharpi üldskoorist (mTSS) 24. nädalaks. Cimzia efektiivsust ja ohutust psoriaatilise artriidiga patsientidel, kellel juhtivateks sümptomiteks olid sakroiliit või aksiaalne spondüloartriit, eraldi ei hinnatud.

24-nädalasele topeltpimedale platseebokontrolliga raviperioodile järgnes 24-nädalane pime-annuse raviperiood ja 168-nädalane avatud raviperiood. Uuringu maksimaalne kestus oli 216 nädalat. Kõik patsiendid said Cimzia't nii pime-annuse perioodil kui ka avatud jätku-uuringu perioodil. Uuringu lõpetasid kokku 264 isikut (64,5%) 216. nädalal.

ACR ravivastus

Cimzia-ravi saanud patsientide ACR 20 ravivastuse määr oli statistiliselt olulisem 12. nädalal ja 24. nädalal võrreldes platseeboravi saanud patsientidega (p< 0,001). ACR 20 saavutanute protsent oli kliiniliselt oluline Cimzia ravirühmades (200 mg iga 2 nädala järel ja 400 mg iga 4 nädala järel) võrreldes platseeborühmaga igal visiidil alates 1. nädalast kuni 24. nädalani (p $\leq$ 0,001 igal visiidil). Cimzia ravirühmades esines ka olulist paranemist ACR 50 ja 70 ravivastuses. 12. ja 24. nädalal olid psoriaatilise artriidi perifeerset aktiivsust iseloomustavad näitajad (nt turses liigeste arv, valulike liigeste arv, daktüliit ja enteesiit) paranenud Cimzia-ravi saanud patsientidel (nominaalne p-väärtus p< 0,01).

PsA001 kliinilise uuringu tähtsaimad tõhususe tulemusnäitajad on toodud tabelis 11.

Tabel 11 PsA001 kliinilise uuringu tähtsaimad tõhususe tulemusnäitajad (protsent patsientidest)

Ravivastus	Platseebo N=136	Cimzia ^(a) 200 mg Q2W N=138	Cimzia ^(b) 400 mg Q4W N=135
ACR 20			
12. nädal	24%	58%**	52%**
24. nädal	24%	64%**	56%**
ACR 50			
12. nädal	11%	36%**	33%**
24. nädal	13%	44%**	40%**
ACR 70			
12. nädal	3%	25%**	13%*
24. nädal	4%	28%**	24%**
Ravivastus	Platseebo N=86	Cimzia ^(a) 200 mg Q2W N=90	Cimzia ^(b) 400 mg Q4W N=76
PASI 75^(c)			
12. nädal	14%	47%***	47%***
24. nädal	15%	62%***	61%***
48. nädal	N/A	67%	62%

(a) Cimzia manustatuna iga 2 nädala järel, millele eelnes algannus 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4

(b) Cimzia manustatuna iga 4 nädala järel, millele eelnes algannus 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4

(c) Vähemalt 3% psoriaasiga uuritavatel hinnatuna ravi alguses BSA abil

* p< 0,01; Cimzia vs. platseebo

** p< 0,001; Cimzia vs. platseebo

*** p< 0,001(nominaalne); Cimzia vs. platseebo

Tulemused on pärit randomiseeritud andmetest. Ravi erinevused: Cimzia 200 mg-platseebo, Cimzia 400 mg-platseebo (ja vastav 95% CI ja p-väärtus) arvestati kasutades standardset kahepoolset Wald asümptootiliste standardhälvete testi. *Non-responder Imputation* (NRI) skaalat kasutati patsientide korral, kellel ravi lõpetati või kelle andmed olid puudulikud.

273 patsiendi hulgast, kes algselt randomiseeriti uuringusse annustamisrežiimiga Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel ja Cimzia 400 mg iga 4 nädala järel, said 237 (86,8%) patsienti seda ravi veel 48. nädalal. 138-st patsiendist, kes randomiseeriti raviks Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel, esines 92-l, 68-l ja 48-l patsiendil vastavalt ACR 20/50/70 ravivastus 48. nädalal. 135-st patsiendist, kes randomiseeriti raviks Cimzia 400 mg iga 4 nädala järel, esines 89-l, 62-l ja 41-l patsiendil vastavalt ACR 20/50/70 ravivastus.

Uuringus jätkanud patsientidel säilis ACR 20/50/70 ravivastus kuni 216. nädalani. Samuti avaldusid teised perifeerse aktiivsuse parameetrid (nt tursunud liigeste arv, valulike liigeste arv, daktüliit ja entesiit).

Radiograafiline ravivastus

Kliinilises uuringus PsA001 hinnati struktuuralse liigesekahjustuse progresseerumise pidurdumist radiograafiliselt, mida väljendati täieliku mTSS ja selle komponentide muutusena, erosiooni skoori ja liigespilu kitsenemise (JSN) skoorina 24. nädalal, võrreldes ravi algusega. Psoriaatilise artriidi jaoks muudeti mTSS skoori, lisades käe distaalsed interfalangeaalliigesed. Cimzia-rühmas täheldati oluliselt vähem radiograafilist progressiooni kui platseeborühmas 24. nädalal võrreldes algandmete muutusi täieliku mTSS skooriga (LS keskmine [$\pm$ SE] skoor oli 0,28 [$\pm$ 0,07] platseeborühmas võrreldes kõigi Cimzia-rühmadega 0,06 [$\pm$ 0,06]; p=0,007). Radiograafilise progresseerumise pidurdumine kuni ravi 48. nädalani esines Cimzia-ravi puhul patsientidel, kellel oli suurem risk radiograafilise progressiooni tekkeks (patsientide mTSS skoor ravi alguses oli > 6). Radiograafilise progresseerumise pidurdumine saavutati kuni 216. nädalani uuringus jätkavatel patsientidel.

Füüsilise funktsiooni ravivastus ja tervisega seotud tulemused

Kliinilises uuringus PsA001 teatasid Cimzia'ga ravitud patsiendid füüsilise funktsiooni olulisest paranemisest (hinnatud *Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)* küsimustikuga), valu (hinnatud PAAP küsimustikuga) ja väsimuse (kurnatuse) (hinnatud *Fatigue Assessment Scale (FAS)* küsimustikuga) vähenemisest võrreldes platseeboga. Cimzia'ga ravitud patsiendid teatasid, võrreldes platseeboga, elukvaliteedi hindamise kriteeriumite olulisest paranemisest (hinnatud psoriaatilise artriidi QoL (PsAQoL) küsimustikuga ja SF-36 *Physical and Mental Component* küsimustikuga) ja psoriaatilise artriidiga seotud produktiivsuse paranemisest tööl ja kodus majapidamises (hinnatud *Work Productivity Survey* küsimustikuga), võrreldes platseeboga. Kõik eelnevalt nimetatud paranemised püsisid kuni 216. nädalani.

Naastuline psoriaas

Cimzia efektiivsust ja ohutust hinnati kahes platseebokontrolliga uuringus (CIMPASI-1 ja CIMPASI-2) ja ühes platseeborühma ja aktiivse kontrollrühmaga uuringus (CIMPACT) ≥ 18 -aastastel patsientidel, kellel oli olnud mõõdukas kuni raske krooniline naastuline psoriaas vähemalt 6 kuu jooksul. Patsientide psoriaasi pinna ja raskuse indeksi (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) skoor oli ≥ 12 , kehapindala haaratus oli $\geq 10\%$, arstipoolne üldhinnang (*Physician Global Assessment*, PGA) oli ≥ 3 ning nad olid süsteemse ravi ja/või valgusravi ja/või keemia-valgusravi kandidaadid. III faasi uuringutest (CIMPASI-1, CIMPASI-2 ja CIMPACT) jäeti välja patsiendid, kellel ei olnud tekkinud varasema bioloogilise raviga esmast ravivastust (määratleti ravivastuse puudumisena esimesel 12 ravinädalal). Cimzia efektiivsust ja ohutust võrreldes etanertseptiga hinnati uuringus CIMPACT.

Uuringutes CIMPASI-1 ja CIMPASI-2 olid esmased efektiivsuse kaastulemusnäitajad 16. nädalaks PASI 75 ja PGA „puhas“ või „peaaegu puhas“ (vähemalt 2-punktiline vähenemine ravieelsega võrreldes) saavutanud patsientide osakaal. Uuringu CIMPACT esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli 12. nädalaks PASI 75 saavutanud patsientide osakaal. 16. nädala PASI 75 ja PGA olid tähtsamad teised tulemusnäitajad. Kõigis kolmes uuringus oli tähtis teisene tulemusnäitaja 16. nädala PASI 90.

Uuringutes CIMPASI-1 ja CIMPASI-2 hinnati vastavalt 234 ja 227 patsienti. Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid rühmadesse, kellele manustati iga 2 nädala järel kas platseebot või Cimzia't 200 mg (pärast 0-nädalal, 2. ja 4. nädalal manustatud küllastusannust Cimzia 400 mg) või iga 2 nädala järel Cimzia't 400 mg. 16. nädalal jätkasid Cimzia rühma randomiseeritud patsiendid, kellele saavutati PASI 50 ravivastus, Cimzia kasutamist sama randomiseeritud annusega kuni 48. nädalani. Algselt platseeborühma randomiseeritud patsientidele, kellele saavutati 16. nädalaks PASI 50 ravivastus, kuid mitte PASI 75 ravivastus, manustati Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel (küllastusannusega Cimzia 400 mg 16., 18. ja 20. nädalal). 16. nädalal ebapiisava ravivastusega patsiendid (PASI 50 ravivastuseta) olid sobivad saama avatult 400 mg Cimzia't iga 2 nädala järel maksimaalselt 128 nädalat.

Uuringus CIMPACT hinnati 559 patsienti. Patsiendid randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati kuni 16. nädalani iga 2 nädala järel platseebot või Cimzia't 200 mg (pärast 0-nädalal, 2. ja 4. nädalal manustatud küllastusannust Cimzia 400 mg) või Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel või kuni 12. nädalani etanertsepti 50 mg kaks korda nädalas. Algselt Cimzia rühma randomiseeritud patsiendid, kellele saavutati 16. nädalaks PASI 75 ravivastus, randomiseeriti nende algse annustamisskeemi põhjal uuesti. Patsiendid, kellele manustati Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel, randomiseeriti uuesti rühmadesse, kellele manustati Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel, Cimzia't 400 mg iga 4 nädala järel või platseebot. Patsiendid, kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel, randomiseeriti uuesti rühmadesse, kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel, Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel või platseebot. Patsiente hinnati topeltpimedal, platseebokontrolliga meetodil 48. nädalani. Kõik uuringus osalejad, kellel 16. nädalaks PASI 75 ravivastust ei saavutatud, viidi üle päästvasse rühma ja neile manustati Cimzia't avatult 400 mg iga 2 nädala järel maksimaalselt 128 nädalat.

96-nädalasele avatud raviperioodile patsientidele, kes saavutasid PASI 50 ravivastuse 48. nädalal, järgnes kõigis kolmes uuringus 48-nädalane pimendatud säilitusravi periood. Need patsiendid (k.a

need, kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel) alustasid avatud raviperioodi Cimzia'ga 200 mg iga 2 nädala järel.

Patsiendid olid valdavalt mehed (64%) ja europiidsest rassist (94%), keskmise vanusega 45,7 aastat (18 kuni 80 aastat); neist 7,2% olid ≥ 65 -aastased. 850 patsiendist, kes randomiseeriti neis platseebokontrolliga uuringutes platseebo või Cimzia rühma, ei olnud 29% patsientidest varem psoriaasi süsteemset ravi saanud. 47% olid saanud varem valgusravi või keemia-valgusravi ning 30% olid saanud bioloogilist psoriaasiravi. 850 patsiendist 14% olid saanud varem ravi vähemalt ühe TNF-antagonistiga, 13% oli saanud ravi IL-17-vastase ainega ja 5% olid saanud ravi IL-12-/IL-23-vastase ainega. Ravi algul teatas 18% patsientidest varem esinenud psoriaatilisest artriidist. Keskmine ravieelne PASI skoor oli 20, vahemikus 12 kuni 69. Ravieelne PGA skoor oli mõõdukast (70%) raskeni (30%). Keskmine ravieelne kehapindala haaratus oli 25% ja seda vahemikus 10% kuni 96%.

Kliiniline ravivastus 16. ja 48. nädalaks

Uuringute CIMPASI-1 ja CIMPASI-2 põhitulemused on esitatud tabelis 12.

Tabel 12 Kliiniline ravivastus uuringute CIMPASI-1 ja CIMPASI-2 16. ja 48. nädalaks

		16. nädal		48. nädal	
CIMPASI-1					
	Platseebo N = 51	Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel ^{a)} N = 95	Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel N = 88	Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel N = 95	Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel N = 88
PGA puhas või peaaegu puhas ^{b)}	4,2%	47,0%*	57,9%*	52,7%	69,5%
PASI 75	6,5%	66,5%*	75,8%*	67,2%	87,1%
PASI 90	0,4%	35,8%*	43,6%*	42,8%	60,2%
CIMPASI-2					
	Platseebo N = 49	Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel ^{a)} N = 91	Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel N = 87	Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel N = 91	Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel N = 87
PGA puhas või peaaegu puhas ^{b)}	2,0%	66,8%*	71,6%*	72,6%	66,6%
PASI 75	11,6%	81,4%*	82,6%*	78,7%	81,3%
PASI 90	4,5%	52,6%*	55,4%*	59,6%	62,0%

^{a)} Cimzia 200 mg manustamisel iga 2 nädala järel pärast küllastusannust 400 mg 0-nädalal, 2., 4. nädalal

^{b)} PGA 5-astmeline skaala. Ravi õnnestumise korral tasemel „puhas“ (0) või „peaaegu puhas“ (1) psoriaasi tunnused puuduvad või esineb normaalset kuni roosat värvi kahjustusi, naastude paksenemist ei esine ja ketendus haiguskoldes puudub või on minimaalne.

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

Ravivastuse esinemissagedusi ja p-väärtusi PASI ja PGA põhjal hinnati logistilise regressiooni mudeliga, milles puuduvad andmed tuletati mitmese imputeerimise meetodil Markovi ahelate Monte Carlo algoritmide järgi. Päästvat ravi saanud või osalemise lõpetanud uuringus osalejaid (PASI 50 ravivastuse mittesaavutamise põhjal) loeti 48. nädalal ravivastuseta osalejateks. Tulemused põhinevad randomiseeritud kogumil.

Uuringu CIMPACT põhitulemused on esitatud tabelis Tabel 13.

Tabel 13 Kliiniline ravivastus uuringu CIMPACT 12. ja 16. nädalaks

	12. nädal				16. nädal		
	Platseebo N = 57	Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel ^{a)} N = 165	Cimzia 40 0 mg iga 2 nädala järel N = 167	Etanertsept 50 mg iga 2 nädala järel N = 170	Platseebo N = 57	Cimzia 2 00 mg iga 2 nädala järel N = 165	Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel 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 puhas või peaaegu puhas ^{b)}	1,9%	39,8%**	50,3%*	39,2%	3,4%	48,3%*	58,4%*

^{a)} Cimzia 200 mg manustamisel iga 2 nädala järel pärast küllastusannust 400 mg 0-nädalal, 2., 4. nädalal

^{b)} PGA 5-astmeline skaala. Ravi õnnestumise korral tasemel „puhas“ (0) või „peaaegu puhas“ (1) psoriaasi tunnused puuduvad või esineb normaalset kuni roosat värvi kahjustusi, naastude paksenemist ei esine ja ketendus haiguskoldes puudub või on minimaalne.

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

§ Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel ei olnud halvem etanertsepti 50 mg manustamisest kaks korda nädalas (etanertsepti ja Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel vahe oli 8,0%, 95% usaldusvahemik - 2,9, 18,9, lähtudes eelnevalt määratletud mittehalvemuse osakaalust 10%).

§§ Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel oli parem etanertsepti 50 mg manustamisest kaks korda nädalas ($p < 0,05$)

** Cimzia vs platseebo: $p < 0,001$. Ravivastuse esinemissagedused ja p-väärtused logistilise regressiooni mudeli põhjal. Puuduvad andmed tuletati mitmese imputatsiooni meetodil Markovi ahelate Monte Carlo algoritmide järgi. Tulemused põhinevad randomiseeritud kogumil.

Kõigis 3 uuringus oli Cimzia kasutamisel alates 4. nädalast PASI 75 ravivastuse esinemissagedus oluliselt suurem kui platseebo kasutamisel.

Cimzia mõlema annusega tõestati efektiivsust platseeboga võrreldes, olenemata vanusest, soost, kehakaalust, kehamassiindeksist, psoriaasihaiguse kestusest, varasemast ravist süsteemsete raviviisidega ja varasemast ravist bioloogiliste ainetegega.

Ravivastuse püsimine

CIMPASI-1 ja CIMPASI-2 integreeritud analüüsis patsientidel, kes olid saavutanud 16. nädalal PASI 75 ravivastuse ja kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel (175 randomiseeritud uuringus osalejast N = 134) või Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel (186 randomiseeritud uuringus osalejast N = 132), püsis ravivastus 48. nädalal vastavalt 98,0%-l ja 87,5%-l. Patsientide seas, kellel oli PGA 16. nädalal puhas või peaaegu puhas ja kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel (175-st N = 103) või Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel (186-st N = 95), püsis ravivastus 48. nädalal vastavalt 85,9%-l ja 84,3%-l.

Pärast täiendavat 96-nädalast avatud uuringut (144. nädalal) hinnati ravivastuse püsimist. Kahekümne ühel protsendil kõigist randomiseeritud uuringus osalejatest ei õnnestunud 144. nädalal järelkontrolli teostada. Ligikaudu 27%-l uuringu lõpetanud patsientidest, kes võtsid osa ka avatud uuringust 48. nädalast kuni 144. nädalani ning said Cimzia't annuses 200 mg iga 2 nädala järel, suurendati ravivastuse püsimiseks Cimzia annust 400 mg-ni iga 2 nädala järel. Analüüsis, milles kõik ravi ebaõnnestumisega patsiendid loeti ravivastuseta patsientideks, esines 84,5%-l uuringus osalejatel ravivastuse PASI 75 püsimine vastava tulemusnäitaja osas pärast täiendavat 96-nädalast avatud uuringut, kui Cimzia't manustati 200 mg iga 2 nädala järel avatud uuringus ning patsientidel esines ravivastus 16. nädalal ning 78,4% -l uuringus osalejatest oli PGA puhas või peaaegu puhas. Ravivastuse püsimine ravirühmas, milles manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel ja neile, kes osalesid ka avatud uuringus, milles manustati Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel, oli 84,7%-l uuringus osalejatel PASI 75, kui neil esines ravivastus 16. nädalal ja 73,1 %-l uuringus osalejatest oli PGA puhas või peaaegu puhas.

Ravivastuse esinemissagedusi hinnati logistilise regressiooni mudeliga, milles puuduvad andmed tuletati mitmese imputeerimise meetodil 48 või 144 nädala jooksul Markovi ahelate Monte Carlo algoritmide järgi kombineeritult ebaõnnestunud raviga ravivastuseta uuringus osalejate andmete imputeerimisega.

Uuringus CIMPACT 16. nädalaks PASI 75 ravivastuse saavutanud osalejad, kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel, randomiseeriti uuesti rühmadesse, kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel, Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel või platseebot. 48. nädalaks oli PASI 75 ravivastuse saavutanud uuringus osalejate osakaal Cimzia rühmades suurem võrreldes platseeboga (vastavalt 98,0%, 80,0% ja 36,0%). 16. nädalaks PASI 75 ravivastuse saavutanud uuringus osalejate seas, kellele manustati Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel ja kes randomiseeriti uuesti rühmadesse, kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 4 nädala järel, Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel või platseebot, oli 48. nädalaks PASI 75 ravivastuse saavutanud uuringus osalejate osakaal samuti suurem Cimzia rühmades võrreldes platseeboga (vastavalt 88,6%, 79,5% ja 45,5%). Puuduvad andmed ravivastuseta uuringus osalejate kohta imputeeriti.

Elukvaliteet / patsientide teatatud andmed

16. nädalaks saavutati (CIMPASI-1 ja CIMPASI-2) dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) tulemuste statistiliselt olulised paranemised ravieelsest tasemest platseeboga võrreldes. DLQI keskmised vähenemised (paranemised) ravieelsega võrreldes olid 16. nädalaks Cimzia 200 mg kasutamisel iga 2 nädala järel -8,9 kuni -11,1 ja Cimzia 400 mg kasutamisel iga 2 nädala järel -9,6 kuni -10,0 võrreldes -2,9 kuni -3,3-ga platseebo korral.

Peale selle seostati ravi Cimzia'ga 16. nädalaks DLQI skoori 0 või 1 saavutanud patsientide suurema osakaaluga (Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel, vastavalt 45,5% ja 50,6%; Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel, vastavalt 47,4% ja 46,2%, võrreldes platseeboga, vastavalt 5,9% ja 8,2%).

DLQI skoor oli stabiilne või langes vähesel määral kuni 144. nädalani.

Cimzia'ga ravitud patsientidel paranesid tulemused haigla ärevuse ja depressiooni skaalal (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS-D) rohkem võrreldes platseeboga.

Immunogeensus

Allpool esitatud andmed on selle osa kohta patsientidest, kellel loeti olevat tsertolizumabpegooli antikehade testi tulemused ELISA testis ja hiljem tundlikuma meetodi järgi positiivsed ning kellel need tulemused sõltuvad väga analüüsi tundlikkusest ja spetsiifilisusest. Antikehade (sealhulgas neutraliseerivate antikehade) suhtes positiivsete analüüsitulemuste esinemissagedus sõltub suuresti mitmest tegurist, sealhulgas analüüsi tundlikkusest ja spetsiifilisusest, analüüsi meetodikast, proovi käsitlemisest, proovi võtmise ajast, samaaegselt kasutatavatest ravimitest ja põhihaigusest. Neil põhjustel võib allpool kirjeldatud uuringute tsertolizumabpegooli antikehade esinemissageduse võrdlemine nende esinemisagedusega teistes uuringutes või teiste ravimite kasutamise korral olla eksitav.

Reumatoidartriit

Protsentuaalne patsientide hulk, kellel olid vähemalt ühel juhul määratavad antikehad Cimzia vastu, oli RA platseebokontrolliga uuringutes 9,6%. Ligikaudu kolmandik antikeha-positiivsetest patsientidest omasid *in vitro* neutraliseerivaid antikehi. Samaaegset immunosuppressantravi (MTX) saavatel patsientidel oli antikehade teke vähesem võrreldes patsientidega, kes ei kasutanud uuringu alguses immunosuppressante. Antikehade teket seostati alanenud ravimi plasmakontsentratsiooniga ning mõnedel patsientidel alanenud efektiivsusega.

Protsentuaalne patsientide hulk, kellel olid vähemalt ühel juhul määratavad antikehad Cimzia vastu, oli kahes pikaajalises (toime kestus kuni 5 aastat) avatud uuringus 13% (8,4%-l patsientidest esines mööduv Cimzia-antikehade moodustumine ja lisaks 4,7%-l esines püsiv Cimzia-antikehade moodustumine). Protsentuaalne patsientide hulk, kellel esines antikehade teke koos ravimi

plasmakontsentratsiooni püsiva vähenemisega, oli hinnanguliselt 9,1%. Sarnaselt platseebokontrolliga uuringute seostati antikehade teket mõnedel patsientidel alanenud efektiivsusega.

III faasi uuringu tulemustel põhinev farmakodünaamiline mudel lubab prognoosida, et ligikaudu 15% patsientidest arenevad antikehad 6 kuu jooksul soovitusliku annuse manustamisel (200 mg iga 2 nädala järel) ilma MTX samaaegse ravita. See väärtus väheneb samaaegsel MTX ravi lisamisel kasvavas annuses. Need andmed on vastavuses uuringute andmetega.

Psoriaatiline artriit

Protsentuaalne patsientide hulk, kellel olid vähemalt ühel juhul kuni 24. nädalani määratavad Cimzia-antikehad, oli 11,7% III faasi platseebokontrolliga uuringus psoriaatilise artriidiga patsientidel. Antikehade moodustumine oli seotud ravimi langenud plasmakontsentratsiooniga.

Protsentuaalne patsientide hulk, kes said ravimit kuni 4 aastat ja kellel olid vähemalt ühel juhul määratavad Cimzia-antikehad, oli 17,3% (8,7% esines Cimzia-antikehade mööduv moodustumine ja lisaks 8,7% esines püsiv moodustumine). Kogu patsientide hulk, kellel esinesid antikehad koos ravimi püsivalt langenud plasmakontsentratsiooniga, oli 11,5%.

Naastuline psoriaas

III faasi platseebo ja aktiivse kontrollrühmaga kontrollitud uuringutes oli ravi ajal kuni 48. nädalani vähemalt ühel korral Cimzia-vastaste antikehade suhtes positiivsete patsientide osakaal Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel ja Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel manustamisel vastavalt 8,3% (22/265) ja 19,2% (54/281). Uuringutes CIMPASI-1 ja CIMPASI-2 olid antikehade suhtes positiivsed 60 patsienti, kellest 27-l oli võimalik määrata neutraliseerivate antikehade olemasolu ja kelle testid olid positiivsed. Esmakordset positiivsust antikehade suhtes täheldati avatud perioodil 2,8%-l (19/668) patsientidest. Positiivsust antikehade suhtes seostati ravimi kontsentratsiooni vähenemisega vereplasmas ning mõnel patsiendil efektiivsuse vähenemisega.

Aksiaalne spondüloartriit

AS001

III faasi platseebokontrolliga uuringus aksiaalse spondüloartriidiga patsientidel (anküloseeriva spondüliidi ja mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidi alarühmad) AS001 oli protsentuaalne patsientide hulk 4,4%, kellel olid vähemalt ühel juhul kuni 24. nädalani määratavad Cimzia antikehad. Antikehade moodustumine oli seotud ravimi vähenenud plasmakontsentratsiooniga.

Protsentuaalne patsientide hulk, kellel olid vähemalt ühel juhul kogu uuringu vältel (kuni 192 nädalat) määratavad Cimzia antikehad, oli 9,6% (4,8%-l esines Cimzia antikehade mööduv moodustumine ja veel 4,8%-l esines püsiv moodustumine). Kogu patsientide hulk, kellel esinesid antikehad koos ravimi püsivalt vähenenud plasmakontsentratsiooniga, oli hinnanguliselt 6,8%.

AS0006 ja C-OPTIMISE

Uuringus AS0006 kasutati esmakordselt (ja hiljem ka uuringus C-OPTIMISE) tundlikumat ja suurema ravimitaluvusega analüüsi, mille tulemusena oli Cimzia antikehade mõõdetav hulk suuremal osakaalul proovidest ja seega oli antikehade suhtes positiivsete patsientide esinemissagedus suurem. Uuringus AS0006 oli Cimzia suhtes positiivsete antikehadega patsientide üldine esinemissagedus 97% (248/255 patsiendist) kuni 52-nädalase ravi järgselt. Üksnes kõrgeimad tiitrid seostati alanenud Cimzia plasmatasemetega, aga ei täheldatud mingit mõju efektiivsusele. Uuringus C-OPTIMISE täheldati Cimzia antikehade suhtes sarnaseid tulemusi. Uuringu C-OPTIMISE tulemused näitasid ka, et Cimzia annuse vähendamine 200 mg-ni iga 4 nädala järel immunogeensuse osas tulemusi ei muutnud.

Ligikaudu 22% (54/248) uuringu AS0006 patsientidest, kes olid igal ajal Cimzia antikehade suhtes positiivsed, olid antikehad, mis liigitati neutraliseerivateks. Uuringus C-OPTIMISE antikehade neutraliseerivat staatust ei hinnatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tsertolizumabpegooli plasmakontsentratsioonid on üldjoontes annusega proportsionaalsed. Reumatoidartriidi ja psoriaasiga patsientide farmakokineetika on vastavuses tervetel katsealustel saadud tulemustega.

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist saabub tsertolizumabpegooli maksimaalne plasmakontsentratsioon 54...171 süstijärgse tunni jooksul. Tsertolizumabpegooli biosaadavus (F) pärast subkutaanset manustamist võrreldes intravenoosse manustamisega on ligikaudu 80% (vahemikus 76% kuni 88%).

Jaotumine

Reumatoidartriidiga patsientide populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides hinnati jaotusruumalaks (V/F) 8,01 liitrit ning naastulise psoriaasiga patsientide populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides hinnati jaotusruumalaks 4,71 liitrit.

Biotransformatsioon ja eritumine

Pegüleerimine, PEG polümeeride kovalentne seondumine peptiididele aeglustab eliminatsiooni vereringest eri mehhanismide abil, sealhulgas vähenenud neerukliirensi, vähenenud proteolüüsi ja vähenenud immunogeensuse tõttu. Sellest lähtuvalt on tsertolizumabpegool PEG`iga konjugeeritud antikeha Fab' fragment, mis pikendab Fab' fragmendi lõplikku plasma eliminatsiooni poolväärtusaega ja on seetõttu võrreldav terve antikeha eliminatsiooniga. Kõigi testitud annuste puhul oli eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) ligikaudu 14 päeva.

Reumatoidartriidiga patsientide populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides oli kliirens pärast subkutaanset manustamist 21,0 ml tunnis, isikutevaheline varieeruvus oli 30,8% (CV) ja juhupõhine varieeruvus 22,0%. Hindamisel varasema ELISA meetodi kasutamine põhjustab tsertolizumabpegooli vastaste antikehade olemasolu kliirensi suurenemist ligikaudu kolm korda. Võrreldes 70 kg kaaluva isikuga, on kliirens vastavalt 29% madalam (kehakaal 40 kg) ja 38% kõrgem (kehakaal 120 kg). Psoriaasiga patsientidel oli kliirens pärast subkutaanset manustamist 14 ml tunnis, isikutevaheline varieeruvus oli 22,2% (CV).

Fab' fragment sisaldab valguühendeid ja arvatakse, et degradeeritakse proteolüüsil peptiidideks ja aminohapeteks. Dekonjugeeritud PEG komponent elimineeritakse kiirelt plasmast ja eritatakse teadmata määral renaalselt.

Eriühmad

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni häire mõju tsertolizumabpegooli või selle PEG-fraktsiooni farmakokineetikale käsitlevaid spetsiifilisi kliinilisi uuringuid ei ole teostatud. Siiski ei leitud kerge neerukahjustusega patsientide populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides toimet kreatiniini kliirensile. Annustamissoovituste andmiseks mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidele ei ole piisavalt andmeid. Arvatakse, et tsertolizumabpegooli PEG-fraktsiooni farmakokineetika on sõltuv neerufunktsioonist, kuid seda ei ole neerufunktsiooni häirega patsientidel hinnatud.

Maksakahjustus

Spetsiifilisi kliinilisi uuringuid maksafunktsiooni häire mõjust tsertolizumabpegooli farmakokineetikale ei ole tehtud.

Eakad patsiendid (≥ 65 -aastased)

Eakatel patsientidel ei ole spetsiifilisi kliinilisi uuringuid tehtud. Siiski ei leitud vanusest tulenevat mõju farmakokineetilistele analüüsidele reumatoidartriidiga patsientide üldpopulatsioonis, kus 78 patsienti (13,2% patsientide populatsioonist) olid üle 65-aastased ja kõige vanem patsient oli 83-aastane. Vanusest tulenevat mõju populatsiooni farmakokineetilistele analüüsidele ei leitud naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel.

Rasedus

Kliinilises uuringus manustati 21 naisele Cimzia't säilitusannuses 200 mg või 400 mg iga 2 nädala järel või 400 mg iga 4 nädala järel raseduse ajal ja vähemalt 13 nädala jooksul pärast sünnitust (vt lõik 4.6).

Populatsiooni farmakokineetika mudeli põhjal oli Cimzia süsteemse kontsentratsiooni mediaan uuritud annustamisskeemide korral raseduse ajal hinnaguliselt 22% (AUC) ja 36% (C_{min}) madalam (suurimat vähenemist täheldati kolmandal trimestril) kui pärast sünnitust või mitterasedatel isikutel.

Kuigi tsertolizumabpegooli plasmakontsentratsioonid olid raseduse ajal madalamad kui pärast sünnitust, olid need siiski kontsentratsioonivahemikus, mida täheldati psoriaasi, aksiaalse spondüloartriidi ja reumatoidartriidiga mitterasedatel täiskasvanud patsientidel.

Sugu

Tsertolizumabpegooli farmakokineetika analüüs ei näidanud soost tulenevat mõju. Kuna kliirens langeb kehakaalu langedes, siis naistel võib esineda mõnevõrra suurem üldine tsertolizumabpegooli toime.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Reumatoidartriidiga patsientide populatsiooni analüüs II ja III faasi kliinilistes uuringutes näitas ekspositsiooni-vastuse suhte olemasolu tsertolizumabpegooli keskmise plasmakontsentratsiooni annuse intervalli (C_{avg}) jooksul ja selle efektiivsuse (ACR 20 ravivastuse definitsiooni) vahel. Tüüpiline C_{avg} , mis tekitab 50% maksimaalsest ACR 20 ravivastuse tõenäosusest (EC_{50}) oli 17 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 10-23 $\mu\text{g/ml}$). Ka psoriaasiga patsientide III faasi kliinilises uuringus määrati kindlaks tsertolizumabpegooli plasmakontsentratsiooni ja PASI vaheline populatsiooni ekspositsiooni ja ravivastuse vaheline suhe, saades EC_{90} -ks 11,1 $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistes ohutuse juhtuuringutes kasutati pikasabalisi makaake. Rottidel ja ahvidel täheldati inimesele manustatavatest suuremates annustes histopatoloogiat paljude organite (lümfisõlmed, süsteakoht, põrn, neerupealised, emakas, emakakael,aju koroidaalpleksus ja selle epiteelrakud) rakulises vakuolisatsioon, mis ilmnes peamiselt makrofaagides. Tõenäoliselt on selle põhjustanud PEG rakuline kogunemine. *In vitro* funktsionaalsed uuringud inimese vakuoliseeritud makrofaagidega näitasid kõikide funktsionaalsete omaduste säilimist. Uuringud rottidega näitasid, et > 90% manustatud PEG-st elimineeriti 3 kuu jooksul peale ühekordset annust, peamine eritumine toimus uriini kaudu.

Tsertolizumabpegool ei oma ristreaktsioone närilise TNF-ga. Seetõttu on reproduktiivtoksilisuse uuringud teostatud homoloogse roti TNF-i äratundva reagentiga. Nende andmete väärtus riskide hindamisel inimesel võib olla limiteeritud. Ei täheldatud toimet emaslooma heaolule või fertiilsusele, embrüo-fetaalse, peri- ja postnataalsetele reproduktiivsuse näitajatele rottidel, kus uurimiseks kasutati näriliste rotivastast TNF- α PEGüleeritud Fab'i (cTN3 PF) järgneva püsiva TNF- α supressiooniga. Isastel rottidel leiti seemnerakkude vähenenud liikumist ja seemnerakkude arvu langust.

Jaotuvus-uuringud on näidanud, et cTN3 PF ülekannet platsenta ja piima kaudu lootele ja vastsündinule on ebaoluline. Tsertolizumabpegool ei seonu inimese vastsündinu Fc retseptoriga (FcRn). *Ex vivo* andmed inimese suletud tsirkulatsiooniga platsentaarbarjääri mudeliga viitavad, et imendumine loote vereringesse on väike või tühine. Lisaks näitavad FcRn-vahendatud transsütoosi uuringud inimese FcRn'iga transfekteeritud rakkudel, et ülekannet on ebaoluline (vt lõik 4.6).

Prekliinilistes uuringutes ei ilmnenud ei mutageenset ega klastogeenset toimet. Uuringuid tsertolizumabpegooli kartsinogeensuse kohta ei ole tehtud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaat
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Vt ka lõik 6.4 kõlblikkusaja kohta säilitamisel toatemperatuuril maksimaalselt kuni 25°C juures.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Süstleid võib hoida toatemperatuuril (kuni 25°C) ühe maksimaalselt 10-päevase perioodi jooksul valguse eest kaitstult. Selle perioodi lõpuks **tuleb süstlid ära kasutada või ära visata.**

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml süstel (tüüp I klaas) kolbsulguriga (bromobutüülist kummikorgiga), mis sisaldab 200 mg tsertolizumabpegooli. Nõelakate on stüreenbutadieenkummist, mis sisaldab loodusliku kummilateksi derivaati (vt lõik 4.4).

Pakendis on 2 süstlit ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest.

Mitmikpakendis on 6 (3x2) süstlit ja 6 (3x2) alkoholiga niisutatud lapikest.

Mitmikpakendis on 10 (5x2) süstlit ja 10 (5x2) alkoholiga niisutatud lapikest.

Pakendis on 2 nõelakaitsega süstlit ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest (ainult tervishoiutöötajatele kasutamiseks).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ülevaatliku juhendi Cimzia süsti ettevalmistamiseks ja manustamiseks leiate pakendi infolehest.

Ravim on ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.10.2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16.05.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cimzia 200 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pen-süstel sisaldab 200 mg/ml tsertolizumabpegooli.

Tsertolizumabpegool on rekombinantse humaniseeritud antikeha Fab-fragment tuumorinekroosifaktor-alfa (TNF- α) vastu, mis on toodetud *Escherichia coli* rakkudes ja konjugeeritud polüetüleenglükooliga (PEG).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Lahus on selge kuni opalestseeruv ja värvitu kuni kollane. Lahuse pH on ligikaudu 4,7.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Cimzia kombinatsioonis metotreksadiga (MTX) on näidustatud:

- mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi (RA) raviks täiskasvanud patsientidel juhul, kui ravivastus haigust modifitseerivatele antireumaatilistele ravimitele (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD), kaasa arvatud MTX, on olnud ebapiisav. Cimzia't võib kasutada monoterapiana MTX-i talumatuse puhul või juhul, kui MTX-ravi jätkamine ei ole võimalik.
- raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi (RA) raviks täiskasvanud patsientidel, keda ei ole eelnevalt MTX-iga või teiste DMARD-idega ravitud.

MTX-iga kombinatsioonis pidurdab Cimzia liigeskahjustuse radiograafilist progressiooni ja parandab liigesefunktsiooni.

Aksiaalne spondüloartriit

Cimzia on näidustatud raske aktiivse aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel, mis hõlmab:

Anküloseeriv spondüliit (AS) (tuntud kui radiograafiline aksiaalne spondüloartriit)

Raske aktiivse anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud, kellel on olnud ebapiisav ravivastus või esineb talumatus mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) suhtes.

Aksiaalne spondüloartriit ilma AS radiograafilise leiuta (tuntud kui mitteradiograafiline aksiaalne spondüloartriit)

Raske aktiivse aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud AS radiograafilise leiuta, kuid objektiivsete põletikunäitajate tõus C-reaktiivse valguga ja/või magnetresonantskujutise (MRI) alusel, kellel on olnud ebapiisav ravivastus või esineb talumatus MSPVA-de suhtes.

Psoriaatiline artriit

Cimzia kombinatsioonis MTX-iga on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidel juhul, kui ravivastus eelmistele DMARD-idele on olnud ebapiisav.

Cimzia't võib kasutada monoterapiiana metotreksaadi talumatuse puhul või juhul, kui metotreksaatravi jätkamine ei ole võimalik.

Naastuline psoriaas

Cimzia on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel, kes on süsteemse ravi kandidaadid.

Lisainformatsiooni vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ning jälgima eriarst, kellel on vastav kogemus diagnoosimise ja Cimzia näidustuste ravis. Cimzia-ravi saavatele patsientidele tuleb anda spetsiaalne meeldetuletuskaart.

Annustamine

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, aksiaalne spondüloartriit, naastuline psoriaas.

Algannus

Soovitatav Cimzia algannus täiskasvanud patsientidel on 400 mg (manustatuna kahe 200 mg nahaaluse süstena) nädalatel 0, 2 ja 4. Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi puhul peab ravi MTX-ga vajadusel jätkama koos Cimzia'ga.

Säilitusannus

Reumatoidartriit

Pärast algannust on soovitatav Cimzia säilitusannus reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel 200 mg iga 2 nädala järel. Kui ravivastus on saavutatud, võib kaaluda ravi alternatiivse säilitusannusega 400 mg iga 4 nädala järel. Ravi MTX-ga peab vajadusel jätkama koos Cimzia'ga.

Aksiaalne spondüloartriit

Pärast algannust on soovitatav Cimzia säilitusannus aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsientidel 200 mg iga 2 nädala järel või 400 mg iga 4 nädala järel. Pärast vähemalt ühe aastast ravi Cimzia'ga võib püsiva remissiooniga patsientidel kaaluda vähendatud säilitusannuse 200 mg iga 4 nädala järel kasutamist (vt lõik 5.1).

Psoriaatiline artriit

Pärast algannust on soovitatav Cimzia säilitusannus psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel 200 mg iga 2 nädala järel. Kui ravivastus on saavutatud, võib kaaluda ravi alternatiivse säilitusannusega 400 mg iga 4 nädala järel. Ravi MTX-ga peab vajadusel jätkama koos Cimzia'ga.

Teadagi on, et ravivastus saavutatakse ülaltoodud näidustuste puhul tavaliselt 12-nädalase ravi jooksul. Patsientidel, kellel pole ilmnenud pärast 12-nädalast ravi paranemist, tuleb hoolega hinnata ravi jätkamise vajalikkust.

Naastuline psoriaas

Pärast algannust on Cimzia säilitusannus naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidele 200 mg iga 2 nädala järel. Ebapiisava ravivastusega patsientide puhul võib kaaluda annuse 400 mg iga 2 nädala järel kasutamist (vt lõik 5.1).

Naastulise psoriaasiga täiskasvanute kohta kättesaadavate andmete kohaselt saavutatakse kliiniline ravivastus tavaliselt 16 ravinädala jooksul. Patsientide puhul, kellel ei ole esimese 16 ravinädala jooksul ravi kasulikkuse kohta tõendeid, tuleb ravi edasist jätkamist hoolikalt kaaluda. Mõnel algselt

osalise ravivastuse saavutanud patsiendil võib pärast 16 nädalat seisund ravi jätkamisel edaspidi paraneda.

Unustatud annus

Patsientidele, kes on unustanud ravimit manustada, tuleb soovitada Cimzia't manustada koheselt kui see neile meenub ning seejärel jätkata määratud annusega.

Patsientide erirühmad

Lapsed ja noorukid (< 18-aastased)

Cimzia ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel pole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad patsiendid (≥ 65-aastased)

Annuse kohaldamine ei ole vajalik. Patsientide populatsioonis ei ole leitud farmakokineetika seost vanusega (vt lõik 5.2).

Neeru- ja maksakahjustus

Cimzia toimeid nendel patsientidel ei ole uuritud. Soovituslikke annuseid ei ole võimalik anda (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Kogu pen-süstli sisu (1 ml) tuleb manustada ainult subkutaanse süstena. Sobivad süstekohad on reis või kõht.

Kui süstimistehnika on omandatud, võivad patsiendid asjakohase meditsiinilise järelevalve tingimustes kasutada pen-süstlit ise, kui nende raviarst peab seda võimalikuks. Arst peab patsiendiga arutama, milline süstevahendi tüüp on kõige sobilikum.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või teised rasked infektsioonid, nagu sepsis või oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).

Mõõdukas kuni raske südamepuudulikkus (NYHA III/IV klass) (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number täpselt dokumenteerida.

Infektsioonid

Cimzia-ravi eelselt, selle ajal ja pärast ravi tuleb patsiente tähelepanelikult jälgida infektsiooni (k.a tuberkuloosi) tunnuste osas. Kuna tsertolizumabpegooli eliminatsioon võib aega võtta kuni 5 kuud tuleb patsienti jälgida kogu selle perioodi vältel (vt lõik 4.3).

Kliiniliselt olulise ägeda infektsiooniga (nii kroonilise kui ka lokaalsega) patsientidel ei tohi Cimzia-ravi alustada enne, kui kontroll infektsiooni üle on saavutatud (vt lõik 4.3).

Hoolikalt tuleb jälgida patsiente, kellel tekib Cimzia-ravi ajal uus infektsioon. Uue raske infektsiooni tekkides tuleb Cimzia manustamine katkestada, kuni saavutatakse kontroll infektsiooni üle. Ettevaatusega tuleb suhtuda Cimzia kasutamisse patsiendil, kellel on olnud anamneesis korduvaid või oportunistlikke infektsioone või infektsioonide teket soodustavaid seisundeid, kaasaarvatud samaaegne immunosupressiivsete ravimite tarvitamine.

Reumatoidartriidiga patsientidel ei pruugi haiguse või kaasneva ravi tõttu tekkida infektsioonile tüüpilisi sümptome, sh palavikku. Seetõttu on infektsioonide õigeaegseks diagnoosimiseks ja ravi alustamiseks äärmiselt oluline jälgida patsienti kõikide infektsiooni varaste sümptomite tekke suhtes, seda eelkõige raskete infektsioonide varajaste atüüpiliste kliiniliste avaldumisvormide suhtes.

Cimzia't saanud patsientidel on täheldatud raskeid infektsioone, k.a sepsist ja tuberkuloosi (sealhulgas miliaarset, dissemineerunud ja ekstrapulmonaarset vormi) ning teisi oportunistlikke infektsioone (nt histoplasmoosi, nokardioosi, kandidaasi). Mõned juhud on lõppenud surmaga.

Tuberkuloos

Enne Cimzia-ravi alustamist tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui ka inaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes. Uurimine peab sisaldama patsiendi üksikasjalikku anamneesi, sealhulgas küsimusi põetud tuberkuloosi ja varasemate võimalike kokkupuudete kohta aktiivse tuberkuloosiga haigetega, ning andmeid eelneva ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõikidele patsientidele tuleb teha sõeluuringud, st naha tuberkuliinistest ja rindkere röntgenülesvõtte (arvestades kohalikke kehtivaid soovitusi). Nende uuringute läbimine on vaja kanda patsiendi spetsiaalsele meeldetuletuskaardile. Tuleb meeles pidada, et tuberkuliinistest vastus võib olla valenegatiivne, eriti patsientidel, kes on raskelt haiged või immuunpuudulikkusega.

Cimzia-ravi ei tohi alustada/ jätkata, kui on diagnoositud aktiivne tuberkuloos enne ravi alustamist või ravi ajal (vt lõik 4.3).

Kui on diagnoositud mitteaktiivne (latentne) tuberkuloos, peab arst konsulteerima ekspertidega. Kõigil allpool kirjeldatud juhtudel tuleb väga hoolikalt kaaluda Cimzia-ravist tuleneva kasu/kahju suhet.

Kui latentne tuberkuloos on diagnoositud, tuleb enne Cimzia-ravi alustada sobiva tuberkuloosivastase raviga, mis on kooskõlas kohalike soovitustega.

Tuberkuloosivastast ravi tuleb kaaluda enne Cimzia-ravi patsientidel, kellel on anamneesis latentne või aktiivne tuberkuloos, kellel ei ole kinnitust adekvaatse ravi kohta ja kellel on vaatamata negatiivsele tuberkuliinistestile tuberkuloosi haigestumise olulisi riskifaktoreid. Latentse tuberkuloosi kahtlusel tuleb enne Cimzia-ravi alustamist teha tuberkuliinistest, sõltumata BCG vaktsinatsioonist.

TNF-antagonistidega (k.a Cimzia) ravi saavatel patsientidel on esinenud aktiivset tuberkuloosi, vaatamata eelnevale või kaasnevale profülaktilisele ravile tuberkuloosi suhtes. Mõnedel edukalt ravitud aktiivse tuberkuloosiga patsientidel on Cimzia-ravi ajal tuberkuloos uuesti aktiveerunud.

Patsientidele tuleb selgitada, et nad peaksid nõu arstiga, kui Cimzia-ravi ajal või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad sümptomid (nt püsiv köha, kõhnumine/kaalulangus, subfebriilne palavik, loidus).

Hepatiit B viiruse (HBV) reaktivatsioon

Hepatiit B reaktivatsiooni on esinenud patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad (st pinnaantigeen-positiivne) ja saavad TNF-antagoniste, sh tsertolizumabpegooli. Mõnedel juhtudel on see lõppenud surmaga.

Enne ravi alustamist Cimzia'ga tuleb patsiente kontrollida HBV infektsiooni suhtes. HBV positiivsete patsientide osas on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravi kogemust omava arstiga.

Cimzia-ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb kogu ravi jooksul ning mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist hoolikalt jälgida aktiivse B-hepatiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Puuduvad piisavad andmed HBV reaktivatsiooni vältimiseks samaaegselt viirusevastast ravi ja ravi TNF-antagonistiga saavate HBV kandjatest patsientide ravimise kohta. Patsientidel, kellel areneb HBV reaktivatsioon, tuleb Cimzia-ravi katkestada ja alustada tõhusat viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfo proliferatiivsed haigused

TNF-antagonistide võimalik roll pahaloomuliste kasvaja tekkes ei ole teada. Ettevaatus on vajalik, kui ravi TNF-antagonistidega kaalutakse eelneva pahaloomulise kasvaja anamneesiga patsientidel ja ravi jätkamisel pahaloomulisse kasvajasse haigestunud patsientidel.

TNF-antagonistidega ravitud patsientidel ei saa lümfoomide, leukeemia või teiste pahaloomuliste kasvaja tekke võimalikku riski välistada.

Kliinilistes uuringutes Cimzia ja teiste TNF-antagonistidega täheldati ravimit saanud patsientide grupis sagedamini lümfoomide ja teiste pahaloomuliste kasvaja juhte kui platseebo kontrollgrupis (vt lõik 4.8). Turuletulekujärgselt on teatatud leukeemia juhtudest patsientidel, keda on ravitud TNF-antagonistidega. Riski hindamine on keerulisem ka seetõttu, et reumatoidartriidiga patsientidel kaasneb pikaajaline, kõrge aktiivsusega põletikulise haigusega seotud lümfoomi ja leukeemia taustarisk.

Uuringuid ei ole tehtud patsientidega, kellel on anamneesis pahaloomuline kasvaja või see on arenenud Cimzia'ga ravi ajal ja kes ravi jätkavad.

Nahakasvaja

TNF-antagonistidega, sh tsertolizumabpeegooliga (vt lõik 4.8), ravitud patsientidel on teatatud melanoomi ja merkelirakk-kartsinoomi juhtudest. Seetõttu soovitatakse perioodilist naha seisundi jälgimist, eriti nahavähi riskiga patsientidele.

Kasvaja lastel

Turuletulekujärgselt on teatatud pahaloomulistest kasvajatest (mõned neist on surmaga lõppenud) lastel, noorukitel ja noortel täiskasvanutel (kuni 22-aastastel), kes on saanud ravi TNF-antagonistidega (ravi alustati ≤ 18-aastastel). Ligikaudu pooled teatatud juhtudest olid lümfoomid. Ülejäänud juhud olid erinevad pahaloomulised kasvaja, sh harvaesinevad pahaloomulised kasvaja, mida harilikult seostatakse immunosupressiooniga. Pahaloomuliste kasvaja tekkimise riski ei saa välistada lastel ja noorukitel, keda ravitakse TNF-antagonistidega.

Turuletulekujärgselt on harva teatatud TNF-antagonistidega ravitud patsientidel hepatospleenilist T-rakklümfoomi (HSTCL *hepatosplenic T-cell lymphoma*). See harvaesinev T-rakklümfoom kulgeb väga agressiivselt ja on harilikult letaalse lõpuga. Enamus teatatud juhtudest TNF-antagonistidega esinesid Crohn'i tõvega või haavandilise koliidiga noorukitel või noortel täiskasvanutel meestel. Peaaegu kõik need patsiendid on saanud immunosupressant-ravi asatiopriini ja/või 6-merkaptopuriiniga koos TNF-antagonistidega enne diagnoosi saamist või diagnoosimise alguses. Hepatospleenilise T-rakklümfoomi tekke võimalust Cimzia-ravi saavatel patsientidel ei saa välistada.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)

Varajase faasi kliinilises uuringus (hinnati teist TNF-antagonisti – infliksimabi toimet mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel) anti teada, et kontrollrühmaga võrreldes esines infliksimab-ravi saanud patsientidel rohkem pahaloomulisi kasvaja (enamasti kopsu- ning pea- ja kaelapiirkonna kasvaja). Kõik patsiendid olid palju suitsetanud. Ettevaatus on vajalik, kui kasutatakse TNF-antagonistidega ravi obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel, samuti suitsetamise tõttu suurenenud pahaloomulise kasvaja riskiga patsientidel.

Südame paispuudulikkus

Mõõduka või raske südamepuudulikkuse korral on Cimzia vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Teise TNF-antagonistiga tehtud kliinilises uuringus on täheldatud südame paispuudulikkuse süvenemist ning sellest tulenevat suuremat suremust. Ka Cimzia't saavatel reumatoidartriidiga patsientidel on kirjeldatud südame paispuudulikkuse süvenemist. Kerge südamepuudulikkusega patsientidel (NYHA I/II klass) tuleb Cimzia't kasutada ettevaatusega. Südame paispuudulikkuse nähtude tekkimisel või süvenemisel tuleb Cimzia-ravi katkestada.

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistidega on harva seostatud pantsütopeeniat, sh aplastilise aneemia teket. Cimzia puhul on teatatud hematoloogilistest kõrvaltoimetest, sh kliiniliselt olulisest tsütopeeniast: leukopeenia, pantsütopeeniat, trombotsütopeeniat (vt lõik 4.8). Kõikidele Cimzia't saavatele patsientidele tuleb soovitada, et nad pöörduksid viivitamatult arsti poole, kui neil ilmnevad vereloome haigusseisunditele või infektsioonile viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, veritsus, kahvatus). Tõendatud oluliste hematoloogiliste kõrvalekallete korral tuleb kaaluda Cimzia-ravi katkestamist.

Neuroloogilised reaktsioonid

Harva on TNF-antagonistide kasutamist seostatud demüeliniseeriva haiguse (sh *sclerosis multiplex*'i) kliinilise ja/või radiograafilise leiu ägenemisega. Hoolikalt peab kaaluma TNF-antagonistide kasu/riski suhet enne Cimzia-ravi määramist patsientidele, kellel on varasemast teada või hiljuti avaldunud kesknärvisüsteemi demüeliniseeriv haigus. Cimzia-ravi saavatel patsientidel on harvadel juhtudel kirjeldatud neuroloogilisi kahjustusi, sealhulgas krampide teket, neuriiti ja perifeerset neuropaatiat.

Ülitundlikkus

Cimzia manustamise järel on harva kirjeldatud sellega seostuvaid raskeid ülitundlikkusreaktsioone. Mõned neist reaktsioonidest on tekkinud pärast Cimzia esmakordset manustamist. Kui rasked reaktsioonid ilmnevad, tuleb Cimzia manustamine koheselt lõpetada ning alustada sobivat ravi.

Piiratud andmed on Cimzia kasutamise kohta patsientidel, kellel on olnud raske ülitundlikkus mõne teise TNF-antagonisti suhtes. Seetõttu tuleb neil juhtudel olla ettevaatlik.

Ülitundlikkus lateksi suhtes

Cimzia pen-süstli eemaldatava korgi sees olev nõelakate sisaldab loodusliku kummilateksi derivaati (vt lõik 6.5). Loodusliku kummilateksiga kokkupuutumine võib põhjustada lateksi suhtes tundlikel isikutel raskeid allergilisi reaktsioone. Cimzia pen-süstli eemaldatavas nõelakattes ei ole antigeenset lateksvalku seni avastatud. Siiski ei saa lateksile tundlikel inimestel täielikult välistada ülitundlikkusreaktsioonide võimalikku ohtu.

Immunosupressioon

Kuna tuumorinekroosifaktor (TNF) vahendab põletikku ja moduleerib raku immuunvastuseid, siis on võimalik, et TNF-antagonistid (sh Cimzia) põhjustavad immunosupressiooni, mis kahjustab peremehe kaitset põletike ja pahaloomuliste kasvajate suhtes.

Autoimmuunsus

Cimzia-ravi võib põhjustada tuumavastaste antikehade (ANA) teket ja aeg-ajalt ka luupuse-sarnase sündroomi teket (vt lõik 4.8). Ei ole teada Cimzia pikaajalise ravi mõju autoimmuunhaiguste tekkele. Kui patsiendil tekivad luupuse-sarnasele sündroomile viitavad sümptomid, tuleb Cimzia-ravi katkestada. Cimzia't ei ole spetsiifiliselt uuritud luupuse haigete populatsioonis (vt lõik 4.8).

Vaktsineerimine

Cimzia'ga ravi saavaid patsiente võib vaktsineerida, välja arvatud elusvaktsiinidega. Puuduvad andmed Cimzia't saanud patsientide reaktsioonidest kaitsepookimistele elusvaktsiinidega või elusvaktsiinidest lähtunud teisest infektsioonide kohta. Cimzia-ravi ajal ei tohi elusvaktsiine manustada.

Cimzia'ga ravi ajal samaaegselt manustatud pneumokoki polüsahhariidvaktsiini ja gripivaktsiini manustamisel reumatoidartriidiga patsientidel platseebokontrolliga kliinilises uuringus ei täheldatud antikeha vastuse osas erinevust Cimzia ja platseebo grupis. Patsientidel, kes said koos Cimzia't ja metotreksaati, oli madalam humoraalne vastus võrreldes patsientidega, kes said ainult Cimzia't. Selle nähtuse kliiniline olulisus ei ole teada.

Teiste bioloogiliste ravimite samaaegne kasutamine

Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud anakinra (interleukiin-1 antagonist) või abatasepti (CD28 modulaator) ja teise TNF-antagonisti etanertsepti samaaegsel kasutamisel tekkinud raskeid infektsioone ja neutropeeniat. Samas ei ilmnenud täiendavat kasu võrreldes TNF-antagonisti monoterapiaga. Teise TNF-antagonisti kombineerimisel anakinra või abataseptiga ilmnenud kõrvaltoimete iseloomu tõttu võib samasugune toksilisus ilmnedagi anakinra või abatasepti ja teiste TNF-antagonistide kooskasutamisel. Seetõttu ei soovitata tsertolizumabpegooli ja anakinrat või abatasepti omavahel kombineerida (vt lõik 4.5).

Kirurgia

On vähe ohutusalast kogemust kirurgiliste patsientidega, kes saavad Cimzia-ravi. Kirurgilise protseduuri planeerimisel tuleb arvestada tsertolizumabpegooli 14-päevase poolväärtusajaga. Patsienti, kes vajab kirurgilist ravi Cimzia-ravi ajal tuleb hoolikalt jälgida põletike suhtes ning vajadusel võtta kasutusele sobivad meetmed.

Aktiveeritud partsiaalse tromboplastiini aja (aPTT) test

Cimzia'ga ravitud patsientidel on leitud teatud koagulatsioonitestide tulemuste muutumist. Cimzia võib põhjustada kõrgeenenud aPTT testi tulemusi patsientidel, kellel ei ole koagulatsioonihäireid. Toimet on leitud *Diagnostica Stago PTT-Lupus Anticoagulant (LA)* testis ja *Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) Automate* testis ning *Instrumentation Laboratories HemosIL APTT-SP liquid* ja *HemosIL lyophilized silica* testis. Teised aPTT testid võivad samuti olla mõjutatud. Ei ole andmeid, et Cimzia mõjutaks koagulatsiooni *in vivo*. Pärast Cimzia manustamist tuleb koagulatsioonitesti kõrvalekaldeid interpreteerida ettevaatusega. Reaktsioone trombiini aja (TT) ja protrombiini aja (PT) testidega ei ole leitud.

Eakad patsiendid

Kliinilistes uuringutes avaldus üle 65-aastastel võrreldes noorematega oluliselt kõrgem infektsiooni esinemise tase, kuigi kogemused on piiratud. Ettevaatus on vajalik eakate patsientide ravimisel ja erilist tähelepanu on vaja pöörata infektsiooniohule.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Populatsiooni farmakokineetilisest uuringust järeldub, et samaaegne ravi metotreksaadi, kortikosteroidide, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (NSAID) ja analgeetikumidega ei mõjuta tsertolizumabpegooli farmakokineetikat.

Tsertolizumabpegooli ja anakinrat või abatasepti omavahel kombineerida ei soovitata (vt lõik 4.4).

Tsertolizumabpegooli ja metotreksaadi koos manustamine ei mõjutanud oluliselt metotreksaadi farmakokineetikat. Uuringute võrdlemisel oli tsertolizumabpegooli farmakokineetika sarnane tervetel inimestel täheldatuga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimeliste naiste puhul tuleb kaaluda piisavate rasestumisvastaste vahendite kasutamist. Rasestuda soovivatel naistel tuleb hinnata ravi Cimzia'ga jätkamise kliinilist vajalikkust. Kui otsustatakse Cimzia enne rasestumist organismist eemaldada, tuleb rasestumisvastaste vahendite kasutamist jätkata 5 kuu jooksul pärast viimast Cimzia annust (vt lõik 5.2).

Rasedus

Andmed inimeste kohta

Suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1500 raseduse esimesel trimestril Cimzia'ga kokku puutunud raseda andmed), mis on prospektiivselt teatatud ja teadaolevate tulemustega raseduste kohta näitavad, et Cimzia kasutamisel ei esine vääramisvõime ega kahjulikke toimeid lootele/vastsündinule. Andmete kogumine jätkub ravimiohutuse järelevalve juhtude teatiste ja raseduste registri põhjal.

Raseduste registris (uuring OTIS) oli oluliste sünnidefektide esinemissagedus elusalt sündinud vastsündinutel Cimzia'ga vähemalt esimesel trimestril ravitud naistel 15/132 (11,4%) ning naistel, kellel olid haiguse tõttu samad näidustused, kuid keda Cimzia'ga ei ravitud, 8/126 (6,3%) (suhteline risk 1,85; 95% CI 0,74 kuni 4,60). Sarnast seost täheldati ka Cimzia'ga ravitud naiste võrdlemisel naistega, kellel ei olnud Cimzia heakskiidetud näidustustele vastavat haigust (osakaal 10/126 [7,9%] ja suhteline risk 1,65; 95% CI 0,75 kuni 3,64). Suundumusi oluliste või kergete defektide esinemises ei tuvastatud.

Cimzia'ga ravitud rühmal ei olnud selgeid erinevusi iseeneslike abortide, tõsiste või oportunistlike infektsioonide, hospitaliseerimiste ega vaktsiini kõrvaltoimete esinemises võrreldes mõlema võrdlusrühmaga, jälgides lapsi kuni 5 aasta vanuseni. Cimzia rühmas surnult sündi ega raseduse katkemisi ei esinenud, kuid ravimata haigusega rühmas esines 2 surnult sündi ja 3 raseduse katkestamist. Andmete tõlgendamist võisid mõjutada uuringu meetodika piirangud, sealhulgas valimi väiksus ja randomiseerimiseta ülesehitus.

Kliinilises uuringus, kus 21 naist kasutas raseduse ajal Cimzia't, olid tsertolizumabpegooli plasmakontsentratsioonid kontsentratsioonide vahemikus, mida täheldati mitterasedatel täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.2).

Kliinilises uuringus raviti 16 naist raseduse ajal tsertolizumabpegooliga (200 mg iga 2 nädala tagant või 400 mg iga 4 nädala tagant). 14 imikust, kellel mõõdeti sünnil tsertolizumabpegooli kontsentratsiooni vereplasmas, oli 13-l tsertolizumabpegooli kontsentratsioon vereplasmas määramispiirist väiksem; ühel korral oli see 0,042 µg/ml, kusjuures imiku/ema kontsentratsioonide suhe sünnil oli 0,09%. 4. ja 8. nädalal olid kontsentratsioonid kõigil imikutel määramispiirist väiksemad. Tsertolizumabpegooli väikeste kontsentratsioonide kliiniline tähtsus imikute puhul ei ole teada. Pärast raseduse ajal emale manustatud viimast Cimzia annust on soovitatav oodata vähemalt 5 kuud, enne kui manustada imikutele elusvaktsiini või nõrgestatud elusvaktsiini (nt BCG vaktsiin), välja arvatud juhul, kui imiku vaktsineerimisest saadav kasu on selgelt suurem, kui elusvaktsiini või nõrgestatud elusvaktsiini manustamisega kaasnev teoreetiline risk.

Andmed loomade kohta

Loomkatsetes, kus kasutati närilise *anti-rat* TNF- α , ei ilmnenud kahjulikku toimet fertiilsusele või lootele. Siiski ei ole loomkatsete tulemused piisavad, et otsustada ravimi toime üle reproduktioonile (vt lõik 5.3). Raseduse ajal kasutatuna võib Cimzia mõjutada vastsündinu normaalset immuunvastust TNF- α inhibeerimise tõttu.

Mittekliiniliste uuringute andmetel on tsertolizumabpegooli Fab fragmendi homoloogi (mitte Fc region) tungimine läbi platsentaarbarjääri väike või tühine (vt lõik 5.3).

Cimzia't tuleb kasutada raseduse ajal ainult kliinilisel vajadusel. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Imetamine

Cimzia't võib kasutada imetamise ajal.

Kliinilises uuringus 17 imetava emaga, keda raviti Cimzia'ga, täheldati minimaalset tsertolizumabpegooli ülekannet plasmast rinnapiima. Ema annusest 24-tunnise perioodi jooksul imikuni jõudev tsertolizumabpegooli osakaal oli hinnanguliselt 0,04...0,30%. Lisaks, kuna tsertolizumabpegool on valk, mis pärast suukaudset manustamist seedetraktis laguneb, on imetataval lapsel selle absoluutne biosaadavus eeldatavasti väga väike.

Fertiilsus

Mõju spermatooside liikumisvõimele ja arvu vähenemise tendentsi isastel närilistel on täheldatud ilma selge mõjuta fertiilsusele (vt lõik 5.3).

Kliinilises uuringus hindamaks tsertolizumabpegooli toimet sperma kvaliteedile randomiseeriti 20 meessoost tervet isikut, kellele manustati ühekordse nahaaluse süstena 400 mg

tsertolizumabpegooli või platseebot. 14-nädalase jälgimisperioodi jooksul ei täheldatud tsertolizumabpegooli toimet sperma kvaliteedile võrrelduna platseeboga.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Cimzia'l võib olla kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Cimzia manustamisel võib esineda pearinglust (sh vertiigo, nägemishäired ja väsimus) (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Reumatoidartriit

Cimzia toimet uuriti kontrollitud ja avatud uuringus 4049 reumatoidartriidiga patsiendil kuni 92 kuud. Platseebokontrolliga uuringutes oli Cimzia't saavate patsientide raviaeg ligikaudu 4 korda pikem kui platseeborühmas. See erinevus on peamiselt tingitud platseebot saavate patsientide varasemast uuringu katkestamisest. Lisaks oli uuringutes RA-I ja RA-II mittereageerijatel kohustus uuring 16. nädalal katkestada, neist patsientidest enamus sai platseebot.

Kõrvaltoimete tõttu uuringu katkestanud patsientide hulk kontrollitud uuringutes oli 4,4% Cimzia rühmas ja 2,7% platseebo rühmas.

Platseebokontrolliga reumatoidartriidi uuringutes kuulusid kõige sagedasemad kõrvaltoimed organsüsteemi klasside "Infektsioonid ja infestatsioonid" (14,4% Cimzia ja 8,0% platseebo rühmas), "Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid" rühma (8,8% Cimzia ja 7,4% platseebo rühmas) ja „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“ rühma (7,0% Cimzia ja 2,4% platseebo rühmas).

Aksiaalne spondüloartriit

Cimzia't uuriti algselt 325-l aktiivse aksiaalse spondüloartriidiga (kaasa arvatud anküloseeriv spondüliit ja mitteradiograafiline aksiaalne spondüloartriit) patsiendil AS001 kliinilises uuringus kuni 4 aasta jooksul 24-nädalases platseebokontrolliga faasis, millele järgnes 24-nädalane pime-annuse periood ja 156-nädalane avatud raviperiood. Cimzia't uuriti seejärel ka 317 mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidiga patsiendil platseebokontrolliga uuringus 52 nädala jooksul (AS0006). Cimzia kasutamist aksiaalse spondüloartriidiga (sealhulgas anküloseeriva spondüliidiga ja mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidiga) patsientidel uuriti ka kuni 96 nädalat kestnud kliinilises uuringus, mis koosnes 48-nädalasest avatud sissejuhatavast perioodist (N = 736) ja sellele järgnenud 48-nädalasest platseebokontrolliga perioodist (N = 313) püsiva remissiooniga patsientidel (C-OPTIMISE). Cimzia kasutamist uuriti ka 96-nädalases avatud uuringus aksiaalse spondüloartriidiga 89 patsiendil, kellel oli esinenud diagnoositud eesmise uveiidi ägenemisi. Kõigis 4 uuringus oli nende patsientide ohutusprofiil samasugune reumatoidartriidiga ja Cimzia varasema kasutuskogemusega patsientide ohutusprofiiliga.

Psoriaatiline artriit

Cimzia't uuriti 409-l psoriaatilise artriidiga patsiendil PsA001 kliinilises uuringus kuni 4 aasta jooksul 24-nädalases platseebokontrolliga faasis, millele järgnes 24-nädalane pime-annuse periood ja 168-nädalane avatud raviperiood. Ohutusprofiil Cimzia-ravi saanud psoriaatilise artriidiga patsientide puhul oli samasugune ohutusprofiiliga reumatoidartriidiga patsientidel ja Cimzia varasema kasutuskogemusega.

Naastuline psoriaas

Cimzia kasutamist 1112 naastulise psoriaasiga patsiendil uuriti kuni 3 aastat kestnud kontrollrühmaga ja avatud uuringutes. III faasi programmis järgnes algse ravi ja säilitusravi perioodidele 96-nädalane avatud raviperiood (vt lõik 5.1). Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel ja Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel olid üldjuhul sarnase pikaajalise ohutusprofiiliga ja vastavuses Cimzia'ga omandatud varasemate kogemustega.

Kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes oli kuni 16. nädalani tõsiste kõrvaltoimetega patsientide osakaal Cimzia kasutamisel 3,5% ja platseebo kasutamisel 3,7%.

Kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes kõrvaltoimete tõttu ravi lõpetanud patsientide osakaal oli Cimzia'ga ravitud patsientidel 1,5% ja platseeboga ravitud patsientidel 1,4%.

Kõige sagedamad kuni 16. nädalani esinenud kõrvaltoimed kuulusid organsüsteemi klassidesse „Infektsioonid ja infestatsioonid“, mida esines 6,1%-l Cimzia't ja 7%-l platseebot kasutanud patsientidest, „Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid“, mida esines 4,1%-l Cimzia't ja 2,3%-l platseebot kasutanud patsientidest, ning „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“, mida esines 3,5%-l Cimzia't ja 2,8%-l platseebot kasutanud patsientidest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool tabelis 1 on esinemissageduse ja organsüsteemi klasside järgi loetletud eelkõige platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes esinenud ja turuletuleku järgselt teatatud kõrvaltoimed, mille seos Cimzia'ga on vähemalt võimalik. Sageduse kategooriad on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Bakteriaalsed infektsioonid (sh abstsess), viirusinfektsioonid (sh <i>herpes zoster</i> , papilloomiviirus, gripiviirus)
	Aeg-ajalt	Sepsis (sh multiorganpuudulikkus, septiline šokk), tuberkuloos (sh miliaarne, dissemineerunud ja kopsuväline), seeninfektsioonid (sh oportunistlikud)
Hea-, pahaloolumulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Aeg-ajalt	Vere- ja lümfisüsteemi kasvaja (sh lümfoom ja leukeemia), parenhümaatoosete organite kasvaja, mitte-melanoomsed nahavähid, prekantseroossed seisundid (sh oraalne leukoplaakia, melanotsüütiline pigmendilaik), healoomulised kasvaja ja tsüstid (sh nahapapilloomid)
	Harv	Soolettrakti kasvaja, melanoom
	Teadmata	Merkelirakk-kartsinoom*, Kaposi sarkoom
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Eosinofiilsed häired, leukopeenia (sh neutropeenid, lümfopeenid)
	Aeg-ajalt	Aneemia, lümfadenopaatia, trombotsütopeenid, trombotsütoos
	Harv	Pantsütopeenid, splenomegalia, erütrotsütoos, valgete vereliblede morfoloogia kõrvalekalded
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Vaskuliidid, erütematoosluupus, ravimhüpersensitiivsus (sh anafülaktiline šokk), allergilised häired, positiivsed autoantikehad
	Harv	Angioneurootiline ödeem, sarkoidoos, seerumtõbi, pannikuliit (sh nodoosne erüteem), dermatomüosiidi sümptomite halvenemine**
Endokriinsüsteemi häired	Harv	Kilpnäärme talitluse häired
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Elektrolüütide tasakaalu häired, düslipideemia, söögiisu häired, kaalumuutused
	Harv	Hemosideroos
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Ärevus ja meeleoluhäired (sh sellega seotud sümptomid)
	Harv	Suitsiidkatsed, deliirium, vaimsed häired

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu (sh migreen), sensoorsed häired
	Aeg-ajalt	Perifeerne neuropaatia, pearinglus, treemor
	Harv	Krambid, kraniaalnärvi põletik, koordineerimise ja tasakaalu häired
	Teadmata	<i>Sclerosis multiplex*</i> , Guillain-Barré sündroom*
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemishäired (sh hägune nägemine), silma- ja silmalaugude põletikud, pisaravoolu häired
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Tinnitus, vertiigo
Südame häired	Aeg-ajalt	Kardiomiopaatia (sh südamepuudulikkus), isheemilised koronaararterite häired, arütmia (sh kodade fibrillatsioon), palpitatsioonid
	Harv	Perikardiit, atriuventrikulaarne blokaad
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon
	Aeg-ajalt	Hemorraagia või veritsemine (lokalisatsioon määratlemata), hüperkoagulatsioon (sh tromboflebiit, kopsuemboolia), sünnikoop, ödeem (sh perifeerne, näo), ekhümoos (sh hematoom, petehhiad)
	Harv	Tserebrovaskulaarsed häired, arterioskleroos, Raynaud' sündroom, <i>livedo reticularis</i> , teleangiiektaasiad
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Astma ja sellega seotud sümptomid, pleuraefusioon ja sellega seotud sümptomid, hingamisteede limaskestast turse ja põletik, köha
	Harv	Interstitsiaalne kopsuhaigus, pneumoniit
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus
	Aeg-ajalt	Astsiit, gastrointestinaalsed haavandid ja perforatsioon, gastrointestinaalse trakti põletik (lokalisatsioon määratlemata), stomatiit, düspepsia, kõhupuhitus, suu- ja kurgu kuivus
	Harv	Odünofaagia, hüpermotiilsus
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hepatiit (sh maksaensüümide taseme tõus)
	Aeg-ajalt	Hepatopaatia (sh tsirroos), kolestaas, vere bilirubiinitaseme tõus
	Harv	Kolelitiaas
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve
	Aeg-ajalt	Alopeetsia, psoriaas (sh mädavillpsoriaas) ja sellega seotud seisundite tekkimine või halvenemine, dermatiit ja ekseem, higinäärmete häired, nahahaavandid, fotosensitiivsus, akne, naha värvuse muutused, naha kuivus, küünte ja küünevalli häired
	Harv	Naha ketendamine ja deskvamatsioon, bulloossed seisundid, juuste tekstuuride muutused, Stevens-Johnsoni sündroom**, multiformne erüteem**, lihhenoidsed reaktsioonid
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lihaste häired, vere kreatiinfosfokinaasi tõus
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Neerukahjustus, hematuuria, kusepõie ja kusejuha sümptomid
	Harv	Nefropaatia (sh nefriit)

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Menstruaaltsükli häired ja emakaveritsus (sh amenorröa), rinnanäärme häired
	Harv	Seksuaalfunktsiooni häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Palavik, valu (lokalisatsioon määratlemata), astenia, pruuritus (lokalisatsioon määratlemata), süstekoha reaktsioonid
	Aeg-ajalt	Külmavärinad, gripitaoline haigus, temperatuuritundlikkuse muutus, öine higistamine, kuumalained
	Harv	Fistul (kõik asukohad)
Uuringud	Aeg-ajalt	Vere alkaalse fosfataasi taseme tõus, pikenenud koagulatsiooniaeg
	Harv	Vere kusihaape taseme tõus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt	Nahakahjustused, pikenenud paranemine

*Neid kõrvaltoimeid on seostatud TNF-antagonistidega, kuid seos tsertolizumabpeegooliga on teadmata.

** Need nähud on olnud seotud TNF-antagonistide ravimirühmaga.

Järgnevaid kõrvaltoimeid on aeg-ajalt leitud Cimzia kasutamisel teistel näidustustel: gastrointestinaalne stenoos ja obstruktsioonid, üldine füüsilise tervise halvenemine, spontaanne abort ja azoospermia.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Kliinilistes uuringutes reumatoidartriidiga patsientidel oli uute infektsioonide esinemissagedus kõikidel Cimzia-ravi saanutel 1,03/patsient-aasta kohta ja platseebot saanutel 0,92/patsient-aasta kohta. Põhilised infektsioonid olid ülemiste hingamisteede infektsioonid, kuseteede infektsioonid ja alumiste hingamisteede infektsioonid ning herpes-viirusinfektsioonid (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Reumatoidartriidi platseebokontrolliga uuringutes oli Cimzia-ravi rühmas rohkem raskeid infektsioone, võrreldes platseebogrupiga (0,07/patsient-aasta kohta Cimzia grupis vs. 0,02/patsient-aasta kohta platseebogrupis). Kõige sagedasemad rasked infektsioonid olid pneumoonia, tuberkuloosnakkused. Esines ka tõsiseid infektsioone nagu invasiivsed oportunistlikud infektsioonid (nt pneumotsüstoos, fungaalne ösofagiit, nokardioos ja dissemineerunud *herpes zoster*). Ei ole andmeid infektsioonide suurenenud riski kohta jätkuva ekspositsiooni korral aja jooksul (vt lõik 4.4).

Uute infektsioonijuhtude esinemissagedus psoriaasi platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes oli kõigil Cimzia'ga ravitud patsientidel 1,37 juhtu patsiendiaasta kohta ja platseeboga ravitud patsientidel 1,59 juhtu patsiendiaasta kohta. Infektsioonideks olid eelkõige ülemiste hingamisteede infektsioonid ja viirusinfektsioonid (sealhulgas herpesinfektsioonid). Tõsiste infektsioonide esinemissagedus Cimzia'ga ravitud patsientidel oli 0,02 juhtu patsiendiaasta kohta. Platseeboga ravitud patsientidel tõsiseid infektsioone ei esinenud. Jätakuval kokkupuutel infektsioonide tekkeriski suurenemise kohta ravimi kasutamise jätkamisel aja jooksul tõendid puuduvad.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

Kliinilise uuringu käigus sai Cimzia-ravi 4049 patsienti (mis on 9277 patsient-aastat), kellel avastati 121 pahaloomulist kasvajat (sh 5 lümfoomi). Lümfoomi sagedus oli 0,05/100 patsient-aasta kohta ja melanoomi sagedus oli 0,08/100 patsient-aasta kohta Cimzia-ravi saanud reumatoidartriidiga uuritute seas (vt lõik 4.4). Teatatud on ühest lümfoomi juhust psoriaatilise artriidi III faasi kliinilises uuringus.

Cimzia kasutamisel psoriaasi kliinilistes uuringutes, milles raviti kokku 1112 patsienti kokku 2300 patsiendiaasta jooksul, esines 11 pahaloomulise kasvaja juhtu, välja arvatud mittemelanoomne nahavähk; neist ühel juhul tekkis lümfoom.

Autoimmuunsus

Reumatoidartriidi olulise tähtsusega uuringute alguses ANA negatiivsete patsientide seas muutus ANA Cimzia-ravi ajal positiivseks 16,7%, võrreldes 12,0% platseebogrupis. Uuringu alguses anti-dsDNA antikehade negatiivsete patsientide seas muutus anti-dsDNA positiivseks Cimzia-ravi ajal 2,2%, võrreldes 1,0% platseebogrupis. Nii platseebokontrolliga kui avatud reumatoidartriidi jätku-uuringutes teatati aeg-ajalt luupuslaadse sündroomi tekkest. Teatatud on teistest immuunvahendatud seisunditest, mille põhjuslik seos Cimzia'ga ei ole teada. Pikaajase Cimzia-ravi mõju autoimmuunsete haiguste tekkele ei ole teada.

Süstekoha reaktsioonid

Platseebokontrolliga reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes tekkisid 5,8%-l Cimzia'ga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioonid nagu erüteem, sügelemine, hematoom, valu, turse; platseeborühmas oli süstekoha reaktsioone 4,8%. Cimzia rühmas on teatatud süstekoha valust 1,5% patsientidest, kuid see ei saanud kordagi uuringu katkestamise põhjuseks.

Kreatiinfosfokinaasi tõusud

Kreatiinfosfokinaasi (CPK) tõusude sagedus oli üldjuhul kõrgem aksiaalse spondüloartriidiga patsientidel võrreldes reumatoidartriidiga patsientidega. Esinemissagedus tõusis nii platseeboga ravitud patsientidel (2,8% vs. 0,4% vastavalt aksiaalse spondüloartriidi ja reumatoidartriidi rühmas) kui ka Cimzia'ga ravitud patsientidel (4,7% vs. 0,8% vastavalt aksiaalse spondüloartriidi ja reumatoidartriidi rühmas). CPK tõusud aksiaalse spondüloartriidi uuringus olid enamasti kerged kuni mõõdukad, loomult mööduvad ja teadmata kliinilise tähtsusega ning ühelgi juhul ei olnud tulemuseks uuringu katkestamine.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Korduvalt manustati annuseid kuni 800 mg subkutaanselt ja 20 mg/kg intravenoosselt. Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete või kõrvalmõjude suhtes ning alustada kohe sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumorenekreosifaktor alfa (TNF-alfa) inhibiitorid, ATC kood: L04AB05

Toimemehhanism

Cimzia on suure afiinsusega inimese TNF- α suhtes ja seondub dissotsiatsioonikonstandiga 90 pM. TNF- α on põletiku võtmetsütokiin, millel on põletikureaktsioonis keskne roll. Cimzia neutraliseerib selektiivselt TNF- α (L929 hiire fibrosarkoomi tsütotoksilisuse uuringus *in vitro* oli inimese TNF- α pärssimise IC₉₀ 4 ng/ml), kuid ei neutraliseeri lümfotoksiin- α (TNF- β).

Cimzia'l on näidatud võimet neutraliseerida annusest sõltuval viisil membraaniga seotud ja lahustuvat inimese TNF- α 'd. Monotsüütide inkubatsioonil Cimzia'ga saadi lipopolüsahhariid(LPS)-indutseeritud TNF- α ja IL-1 β produktsiooni annusest sõltuv inhibitsioon inimese monotsüütides.

Cimzia ei sisalda kristalliseeruvat (Fc) regiooni, mis on olemas täielikus antikehas, ja seetõttu ta ei fikseeri kompleменти ega tekita antikehast-sõltuvat rakulist tsütotoksilisust *in vitro*. Inimese perifeersest verest saadud monotsüütide ja lümfotsüütide *in vitro* katsetes ei põhjusta ta apoptoosi ega ka neutrofiilide degranulatsiooni.

Kliiniline efektiivsus

Reumatoidartriit

Cimzia efektiivsus ja ohutus on kindlaks tehtud 2 randomiseeritud, platseebokontrolliga, topeltpimedas kliinilises uuringus ≥ 18 -aastastel aktiivse reumatoidartriidi diagnoosiga patsientidel (vastavalt Ameerika Reumatoloogia Kolledži (ACR) kriteeriumitele): RA-I (RAPID 1) ja RA-II (RAPID 2). Kõikidel patsientidel oli ≥ 9 turses ja valulikku liigest ja aktiivne RA oli diagnoositud vähemalt 6 kuud enne uuringu alustamist. Mõlemas uuringus manustati Cimzia subkutaanselt kombinatsioonis oraalse MTX-ga stabiilsetes annustes vähemalt 10 mg nädalas (2 kuu jooksul) minimaalselt 6 kuu jooksul.

Cimzia efektiivsust ja ohutust hinnati DMARD-ravi mittesaanud aktiivse reumatoidartriidiga täiskasvanutel randomiseeritud, platseebokontrolliga, topeltpimedas kliinilises uuringus (C-EARLY). C-EARLY uuringu patsiendid olid ≥ 18 -aastased, neil oli ≥ 4 turses ja valulikku liigest ning mõõdukas kuni raske aktiivne progresseeruv RA oli diagnoositud 1 aasta jooksul enne uuringu alustamist (2010 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) klassifikatsiooni kriteeriumite järgi). Keskmine periood diagnoosist oli 2,9 kuud ning patsiendid ei olnud DMARD-ravi saanud (sh MTX). MTX ravi alustati nii Cimzia kui ka platseeborühmas 0. nädalal (10 mg/nädalas); annus tiitriti maksimaalse talutava annuseni 8 nädalaga (lubatud annus minimaalselt 15 mg/nädalas, maksimaalselt 25 mg/nädalas) ning seda annust hoiti kogu uuringu vältel (MTX keskmine annus platseeborühmas ja Cimzia-rühmas peale 8 nädalat oli vastavalt 22,3 mg/nädalas ja 21,1 mg/nädalas).

Tabel 2 Kliinilise uuringu kirjeldus

Uuringu number	Patsientide arv	Aktiivne annustamisrežiim	Uuringu eesmärgid
RA-I (52 nädalat)	982	400 mg (0., 2., 4. nädal) koos MTX-ga 200 mg või 400 mg iga 2 nädala järel koos MTX-ga	Nähtude ja sümptomite ravi ning struktuuralse kahjustuste inhibeerimise hindamine. Kaasnevad esmased lõpptulemid: ACR 20 24. nädalal ja mTSS muutus algpunktist 52. nädalani
RA-II (24 nädalat)	619	400 mg (0., 2., 4. nädal) koos MTX-ga 200 mg või 400 mg iga 2 nädala järel	Nähtude ja sümptomite ravi ning struktuuralse kahjustuste inhibeerimise hindamine. Esmane lõpptulem: ACR 20 24. nädalal
C-EARLY (kuni 52 nädalat)	879	400 mg (0., 2., 4. nädal) koos MTX-ga 200 mg iga 2 nädala järel koos MTX-ga	Nähtude ja sümptomite ravi ning struktuuralse kahjustuste inhibeerimise hindamine DMARD-ravi varem mittesaanud patsientidel. Esmane lõpptulem: püsivas remissioonis* olevate patsientide proportsioon 52. nädalal

mTSS: modifitseeritud Sharpi üldskoor

*Püsivat remissiooni 52. nädalal defineeritakse kui DAS28[ESR] $< 2,6$ nii 40. nädalal kui ka 52. nädalal.

Nähud ja sümptomid

Uuringu RA-I ja RA-II tulemused olid võrreldavad ja on toodud tabelis 3. ACR 20 ja ACR 50 ravivastus oli patsientidel mõlemas uuringus 1. ja 2. nädala järel statistiliselt oluliselt suurem kui platseebo puhul. Ravivastus säilis kuni 52. nädalani (RA-I) ja 24. nädalani (RA-II). 783-st aktiivravi uuringusse RA-I randomiseeritud patsiendist sai 52 nädalat platseeboravi 508 patsienti ja nad võeti vastu avatud jätku-uuringusse. Kaks aastat kestnud avatud jätku-uuring viidi läbi 427 patsiendiga ja nad said kokku 148 nädalat Cimzia-ravi. Uuritud ACR 20 vastusmäär sel ajahetkel oli 91%. Pidurdumine (RA-I) DAS28 (ESR) skoori osas oli oluliselt märkimisväärne ($p < 0,001$) 52. nädalal (RA-I) ja 24. nädalal (RA-II) võrreldes platseeboga ja ravivastus säilis 2 aasta jooksul avatud jätku-uuringus RA-I.

Tabel 3 ACR ravivastus uuringutes RA-I ja RA-II

	Uuring RA-I Kombinatsioon metotreksaadiga (24 ja 52 nädalat)		Uuring RA-II Kombinatsioon metotreksaadiga (24 nädalat)	
Ravivastus	Platseebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX iga 2 nädala järel N=393	Platseebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX iga 2 nädala järel N=246
ACR 20				
24. nädal	14%	59%**	9%	57%**
52. nädal	13%	53%**	N/A	N/A
ACR 50				
24. nädal	8%	37%**	3%	33%**
52. nädal	8%	38%**	N/A	N/A
ACR 70				
24. nädal	3%	21%**	1%	16%*
52. nädal	4%	21%**	N/A	N/A
Kliiniliselt oluline ravivastus ^a	1%	13%**		

Cimzia vs. platseebo: * $p \leq 0,01$, ** $p < 0,001$

^a. Kliiniliselt oluline ravivastus on defineeritud kui ACR 70 ravivastuse saavutamine igal hindamisel järjepideva 6-kuulise perioodi jooksul

Wald p-väärtused ravi võrdluse osas leiti kasutades logistilist regressiooni koos ravi ja regiooni faktoritega.

Ravivastuse protsent, mis põhineb andmeid kogutavatel patsientide arvul (n) vastavas lõpptulemi ja ajapunktis, võib erineda N-st

Kliiniline uuring C-EARLY täitis oma esmast lõpptulemit ja teisest tähtsaimat lõpptulemit. Uuringu tähtsaimad tulemused on esitatud tabelis 4.

Tabel 4 Kliiniline uuring C-EARLY: püsivas remissioonis patsientide protsentuaalne hulk ja püsivalt madal haiguse aktiivsus 52. nädalal

Vastus	Platseebo+MTX N= 213	Cimzia 200 mg + MTX N= 655
Püsiv remissioon* (DAS28(ESR) < 2,6 nii 40. nädalal kui ka 52. nädalal)	15,0 %	28,9%**
Püsivalt madal haiguse aktiivsus (DAS28(ESR) ≤ 3,2 nii 40. nädalal kui ka 52. nädalal)	28,6 %	43,8%**

* Kliinilise uuringu C-EARLY esmane lõpptulem (kuni 52. nädalat)

Täielik analüüside kogum, puuduvatele väärtustele mittevastav hindamisväärtus.

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

p väärtus on leitud logistilise regressiooni mudelil arvestades ravi-, piirkonna- ja ajalisi RA diagnoosi faktoreid võrreldes algandmetega (≤ 4 kuud vs. > 4 kuud)

Cimzia+MTX-rühmas oli patsientidel suurem DAS 28 (ESR) vähenemine algandmetega võrreldes kui platseebo+MTX-rühmal 2. nädalal ja see kestis kuni 52. nädalani ($p < 0,001$ igal visiidil). Remissiooni ($\text{DAS28(ESR)} < 2,6$), madala haigusaktiivsuse ($\text{DAS28(ESR)} \leq 3,2$), ACR50 ja ACR 70 hindamine visiitidel näitas, et Cimzia+MTX-ravi tagas kiirema ja tõhusama ravivastuse kui PBO+MTX-ravi. Need tulemused säilisid 52 nädala jooksul DMARD-ravi mittesaanud patsientide ravis.

Radiograafiline ravivastus

Uuringus RA-I hinnati struktuurse liigesekahjustuse progresseerumise pidurdumist radiograafiliselt, mida väljendati mTSS ja selle komponentide muutusena, erosiooni skoori ja liigespilu kitsenemise (JSN) skoorina 52. nädalal, võrreldes algpunktiga. Cimzia-rühmas täheldati oluliselt vähem radiograafilist progressiooni kui platseeborühmas 24. ja 52. nädalal (vt tabel 5). Platseeborühmas ei leitud radiograafilist progressiooni 52% ($\text{mTSS} \leq 0,0$) 52. nädalal, võrreldes 69% Cimzia 200 mg ravirühmades.

Tabel 5 Muutused uuringus RA-I 12 kuu jooksul

	Platseebo + MTX N=199 Keskmine (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N=393 Keskmine (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Platseebo + MTX Keskmine erinevus
mTSS			
52. nädal	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Erosiooni skoor			
52. nädal	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
JSN skoor			
52. nädal	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-väärtused olid $< 0,001$ nii mTSS kui erosiooni skoori ja $\leq 0,01$ mõlemas ajapunktis JSN skoori osas. ANCOVA sobitati astmestatud muutusega algpunktist iga mõõtmise suhtes koos regiooni ja ravi faktorite ja kovariantse astmestatud algpunktiga.

783-st aktiivravi uuringusse RA-I randomiseeritud patsiendist sai 52 nädalat platseeboravi 508 patsienti ja nad võeti vastu avatud jätku-uuringusse. Struktuurse liigesekahjustuse progresseerumise pidurdumine leiti 449 patsiendil, kes jätkasid ravi Cimzia'ga vähemalt 2 aastat (RA-I ja avatud jätku-uuringus) ja neilt saadi väärtuslikke andmeid kahe aasta jooksul.

Kliinilises uuringus C-EARLY inhibeeris Cimzia+ MTX radiograafilist progressiooni võrreldes platseebo+MTX-ga 52. nädalal (vt tabel 6). Platseebo+MTX rühmas ei esinenud 49,7% patsientidel radiograafilist progressiooni (muutus $\text{mTSS} \leq 0,5$) 52. nädalal võrreldes 70,3% Cimzia+MTX-rühmaga ($p < 0,001$).

Tabel 6 Radiograafiline muutus 52. nädalal kliinilises uuringus C-EARLY

	Platseebo +MTX N = 163 Keskmine (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Keskmine (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Platseebo +MTX Erinevus*
mTSS			
52. nädal	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005; -0,500)
Erosiooni skoor			
52. nädal	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508; -0,366)
JSN skoor			
52. nädal	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000; 0,000)

Radiograafiline kirjeldus koos lineaarse üldistusega.

* Hodges-Lehmann'i hinnanguline nihe ja 95% asümptomaatiline (Mosese) usaldusintervall.

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

p-väärtus arvutati ANCOVA mudeliga liigitades kriteeriumeid ravi, piirkonna ja RA diagnoosi saamise aja suhtes algandmetega (≤ 4 kuud vs. > 4 kuud).

Liigesefunktsiooni ravivastus ja tervisega seotud tulemused

Uuringutes RA-I ja RA-II teatasid Cimzia'ga ravitud patsiendid liigesefunktsiooni olulisest paranemisest (hinnatud Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) küsimustikuga) ja väsimuse (kurnatuse) vähenemisest (hinnatud Fatigue Assessment Scale (FAS) küsimustikuga) 1. nädalal ja kogu uuringu jooksul kuni uuringute lõpuni võrreldes platseeboga. Mõlemas uuringus teatasid Cimzia'ga ravitud patsiendid, võrreldes platseeboga, oluliselt rohkem paranemisest SF-36 Physical and Mental Component Summaries ja kõigis elukvaliteedi hindamise kriteeriumites. Füüsilise funktsiooni ja HRQoL testi paranemine säilis 2 aasta jooksul RA-I avatud jätku-uuringus. Uuringutes RA-I ja RA-II teatasid Cimzia'ga ravitud patsiendid statistiliselt olulisest paranemisest, mida hinnati Work Productivity Survey küsimustikuga võrreldes platseeborühma patsientidega.

C-EARLY uuringus saavutasid Cimzia+MTX-rühma patsiendid 52. nädalal olulise paranemise valu osas võrreldes platseebo+MTX-rühmaga, hinnatuna *Patient Assessment of Arthritis Pain* (PAAP) skaalal -48,5 vs. - 44,0 (väikseim standardhälve) ($p < 0,05$).

DoseFlex kliiniline uuring:

Cimzia efektiivsust ja ohutust võrreldes platseeboga uuriti kahe annustamisrežiimi puhul (200 mg iga 2 nädala järel ja 400 mg iga 4 nädala järel) 18-nädalases avatud, sissejuhatavas perioodis (*run-in*) ja 16-nädalases, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus aktiivse reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel, kellel diagnoos vastas ACR kriteeriumitele ja kellel oli mittepiisav ravivastus MTX-le.

Patsiente raviti Cimzia algannusega 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4, millele järgnes 200 mg Cimzia't iga 2 nädala järel esialgse avatud uuringu perioodil. Patsiendid, kes vastasid ACR 20 kriteeriumitele uuringu 16. nädalal, randomiseeriti 18. nädalal uuringusse annustamisrežiimiga Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel, Cimzia 400 mg iga 4 nädala järel või platseebo kombinatsioonis MTX-ga järgneval 16-l nädalal (uuringu kogukestus oli 34 nädalat). Pärast sissejuhatavat perioodi (ACR 20: 83-84% 18. nädalal) olid kõik kolm rühma hästi tasakaalustatud ravivastusega.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli ACR 20 vastusemäär 34. nädalal. 34. nädala tulemused on toodud tabelis 7. Mõlemad Cimzia raviskeemid kinnitasid ravivastust ja olid statistiliselt olulised võrreldes platseeboga 34. nädalal. ACR 20 lõpptulem saavutati mõlema puhul, nii Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel kui 400 mg iga 4 nädala järel.

Tabel 7 ACR ravivastus DoseFlex kliinilises uuringus 34. nädalal

Annustamisrežiim nädalatel 0 kuni 16	Cimzia 400 mg + MTX 0., 2. ja 4. nädalal, millele järgnes Cimzia 200 mg + MTX iga 2 nädala järel		
Randomiseeritud, topeltpime annustamisrežiim nädalatel 18 kuni 34	Platseebo + MTX N=69	Cimzia 200 mg + MTX iga 2 nädala järel N=70	Cimzia 400 mg + MTX iga 4 nädala järel N=69
ACR 20 p-väärtus*	45% N/A	67% 0,009	65% 0,017
ACR 50 p-väärtus*	30% N/A	50% 0,020	52% 0,010
ACR 70 p-väärtus*	16% N/A	30% 0,052	38% 0,005

N/A: „Pole asjakohane“

* Wald p-väärtused Cimzia 200 mg kohta vs. platseebo ja Cimzia 400 mg kohta vs. platseebo võrdluste osas leiti kasutades logistilist regressioonimudelit koos ravi faktoritega.

Aksiaalne spondüloartriit (mitteradiograafiline aksiaalne spondüloartriit ja anküloseeriva aksiaalse spondüliidi alarühmad)

AS001

Cimzia efektiivsust ja ohutust uuriti ühes mitmekeskeselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus (AS001) 325-l aktiivse aksiaalse spondüloartriidiga ≥ 18 aasta vanusel patsiendil, kellel täiskasvanueas alanud aksiaalne spondüloartriit oli kestnud vähemalt 3 kuud defineerituna vastavalt *Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS) aksiaalse spondüloartriidi klassifikatsioonikriteeriumidele. Aksiaalse spondüloartriidi üldrühm hõlmas anküloseeriva spondüliidi (AS) (tuntud kui radiograafiline aksiaalne spondüloartriit) alarühmi koos ja ilma (mitteradiograafiline aksiaalne spondüloartriit [nr-axSpA]) radiograafilise leiuta anküloseeriva spondüliidi kohta. Patsientidel oli aktiivne haigus defineerituna Bath'i anküloseeriva spondüliitilise haiguse aktiivsuseindeksi (BASDAI) järgi ≥ 4 , seljavalu ≥ 4 vastaval numbrilisel skaalal (NRS) 0...10 ja tõusnud CRP või tõendatud sakroiliit magnetresonantstomograafias (MRI). Patsientidel pidi olema talumatus või ebapiisav ravivastus vähemalt ühe NSAID suhtes. 16% patsientide koguarvust olid eelnevalt kasutanud TNF-antagoniste. Patsiente raviti Cimzia algannusega 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4 (mõlemas ravirühmas) või platseeboga, millele järgnes 200 mg Cimzia't iga 2 nädala järel või 400 mg Cimzia't iga 4 nädala järel või platseebo. 87,7% patsiente said samaaegselt NSAIDe. Esmane tulemusnäitaja oli ASAS20 vastusemäär 12. nädalal. 24-nädalasele topeltpimedale, platseebokontrolliga raviperioodile järgnes 24-nädalane pime-annuse raviperiood ja 156-nädalane avatud raviperiood. Uuringu maksimaalne kestus oli 204 nädalat. Kõik patsiendid said Cimzia't nii pime-annuse perioodil kui ka avatud jätku-uuringu perioodil. Kokku läbisid 199 patsienti (61,2% randomiseeritud patsientidest) 204-nädalase uuringu.

Tähtsaimad tulemusnäitajad

AS001 kliinilises uuringus saavutati 12. nädalal ASAS20 vastused 58%-l Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel saanud patsientidest ja 64%-l Cimzia't 400 mg iga 4 nädala järel saanud patsientidest võrreldes 38% platseebot saanud patsientidega ($p < 0,01$). Üldrühmas oli ASAS20 saavutanute protsent kliiniliselt oluline ja märkimisväärselt kõrgem Cimzia ravirühmades (200 mg iga 2 nädala järel ja 400 mg iga 4 nädalal järel) võrreldes platseeborühmaga igal visiidil alates 1. nädalast kuni 24. nädalani ($p \leq 0,001$ igal visiidil). 12. ja 24. nädalal oli ASAS40 saavutanute protsent Cimzia-rühmas suurem võrreldes platseeboga.

Sarnased tulemused saadi nii anküloseeriva spondüliidi kui ka mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidi alarühmades. Naissoost patsientidel olid ASAS20 vastused statistiliselt oluliselt erinevad võrreldes platseeboga kuni peale 12. nädalat.

ASAS 5/6 paranemised, osaline remissioon ja BASDAI-50 olid statistiliselt olulised 12. ja 24. nädalal ning jäid püsima kuni 48. nädalani nii üld- kui alarühmades. Tähtsaimad tulemusnäitajad AS001 kliinilises uuringus on toodud tabelis 8.

Kõik eelnevalt nimetatud paranemised tähtsaimates tulemusnäitajates jäid uuringus osalenud patsientidel püsima kuni 204. nädalani nii üld- kui ka alarühmades.

Tabel 8 Tähtsaimad tulemusnäitajad AS001 kliinilises uuringus (patsientide protsent)

Parameetrid	Anküloseeriv spondüliit		Mitterradiograafiline aksiaalne spondüloartriit		Aksiaalne spondüloartriit Üldrühm	
	Platseebo N=57	Cimzia kõik annustamis-režiimid ^(a) N=121	Platseebo N=50	Cimzia kõik annustamis-režiimid ^(a) N=97	Platseebo N=107	Cimzia kõik annustamis-režiimid ^(a) N=218
ASAS20^(b,c)						
12. nädal	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
24. nädal	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40^(c,d)						
12. nädal	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
24. nädal	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(c,d)						
12. nädal	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
24. nädal	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Osaline remissioon^(c,d)						
12. nädal	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
24. nädal	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI 50^(c,d)						
12. nädal	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
24. nädal	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

(a) Cimzia kõik annustamisrežiimid = andmed hõlmavad Cimzia 200 mg manustatuna iga 2 nädala järel, millele eelnes algannus 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4 pluss Cimzia 400 mg manustatuna iga 4 nädala järel, millele eelnes algannus 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4.

(b) Tulemused on randomiseeritud rühmast

(c) Wald p-väärtused on määratud raviviiside võrdluseks kasutades logistilist regressiooni koos faktoritega ravi ja piirkonna jaoks.

(d) Täisanalüüs

NA = pole saadaval

* $p \leq 0,05$, Cimzia vs. platseebo

** $p < 0,001$, Cimzia vs. platseebo

Lüüsisamba liikuvus

Lüüsisamba liikuvust hinnati topeltblindas ja platseebokontrolliga perioodil BASMI abil ravi erinevatel etappidel (k.a alguses, 12. ja 24. nädalal). Kliiniliselt tähendusrikas ja statistiliselt olulist erinevust Cimzia-ravi saanud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega täheldati pärast algvisiiti toimunud kõikidel visiitidel. Erinevus platseebost kaldus olema suurem mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidi (nr-axSpA) puhul kui AS alarühmas, mis võib olla põhjustatud väiksemast kroonilisest struktuursest kahjustusest nr-axSpA patsientidel.

24-ndaks nädalaks saavutatud paranemine BASMI lineaarväärtuses säilis kuni 204. nädalani patsientidel, kes jätkasid uuringus.

Füüsiline funktsioon ja tervisega seotud tulemused

AS001 kliinilises uuringus paranes Cimzia'ga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga märkimisväärselt füüsiline funktsioon (hinnatuna BASFI järgi) ja valu (hinnatuna *Total and Nocturnal Back Pain NRS* skaalal). Cimzia'ga ravitud patsiendid teatasid märkimisväärselt paranemisest väsimuse osas BASDAI-väsimuse ühiku alusel ja tervisega seotud elukvaliteedis mõõdetuna anküloseeriva spondüliidi QoL (ASQoL) ja SF-36 *Physical and Mental Component Summaries* alusel ja kõigis tegevusvaldkondade skoorides võrreldes platseeboga. Cimzia-ravi saanud patsientidel esines võrreldes platseeboga märkimisväärne aksiaalse spondüloartriidiga seotud produktiivsuse paranemine tööl ja koduses majapidamises, nagu näitas *Work Productivity Survey*. Enamik eelnevalt nimetatud paranemistest püsisid uuringus osalenud patsientidel kuni 204. nädalani.

Põletiku vähenemine magnetresonantstomograafias (MRI)

153-l patsiendil läbi viidud ülesvõtte alauuringus hinnati põletikunäitajaid MRI abil 12. nädalal ja väljendati muutustena võrreldes alghetkega SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) skoori abil ristluu-niudeluu liigeses ja ASspiMRI-a skoorina Berlin muutuste kohta lülisambas. Märkimisväärsed põletikunäitajate vähenemist täheldati 12. nädalal mõlemas ristluu-niudeluu liigeses ja lülisambas Cimzia-ravi saanud patsientidel (kõik annuste rühmad) nii aksiaalse spondüloartriidi üldrühmas kui ka anküloseeriva spondüliidi ja mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidi alarühmades.

Uuringusse jäänud patsientidel, kellel olid nii alg- kui ka 204. nädala väärtused, jäi enamikul püsima põletiku vähenemine nii ristluu-niudeluu liigeses (n=72) ja lülisambas (n=82) kuni 204. nädalani nii aksiaalse spondüloartriidi üldrühmas kui ka anküloseeriva spondüliidi ja mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidi alarühmades.

C-OPTIMISE

Annuse vähendamise ja ravi lõpetamise efektiivsust ja ohutust püsiva remissiooniga patsientidel hinnati varajase aktiivse aksiaalse spondüloartriidiga (sümptomite kestus vähem kui 5 aastat) täiskasvanud patsientidel (vanuses 18...45 aastat), kellel oli ASDAS-i skoor $\geq 2,1$ (ja uuringu AS001 kriteeriumitega sarnased haiguse kaasamiskriteeriumid) ja kellel oli olnud ebapiisav ravivastus vähemalt kahele mittesteroidsele põletikuvastasele ravimile või mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite talumatus või vastunäidustus neile. Patsientide seas olid nii aksiaalse spondüloartriidi anküloseeriva spondüliidi kui ka mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidiga alarühmad ning nad kaasati 48-nädalasse avatud sissejuhatavasse perioodi (A-osa), mille jooksul nad kõik said 0., 2. ja 4. nädalal kolm Cimzia 400 mg küllastusannust ja seejärel 6. kuni 46. nädalal iga 2 nädala järel Cimzia't 200 mg.

Püsiva remissiooni saavutanud patsiendid (mida määratleti mitteaktiivse haigusena [ASDAS $< 1,3$] vähemalt 12 nädala jooksul), kelle remissioon püsis ka 48. nädalal, randomiseeriti B-ossa ja neile manustati 48 nädala jooksul kas Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel (N = 104), Cimzia't 200 mg iga 4 nädala järel (annuse vähendamine, N = 105) või platseebot (ravi lõpetamine, N = 104).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli B-osas ägenemiseta patsientide osakaal.

Patsiendid, kellel tekkis B-osas ägenemine, s.t 2 järjekorras visiidil ASDAS $\geq 2,1$ või ükskõik millisel B-osa visiidil ASDAS $> 3,5$, said päästvaks raviks vähemalt 12 nädala jooksul iga 2 nädala järel Cimzia't 200 mg (platseeboga ravitud patsientidele Cimzia 400 mg küllastusannus 0., 2. ja 4. nädalal).

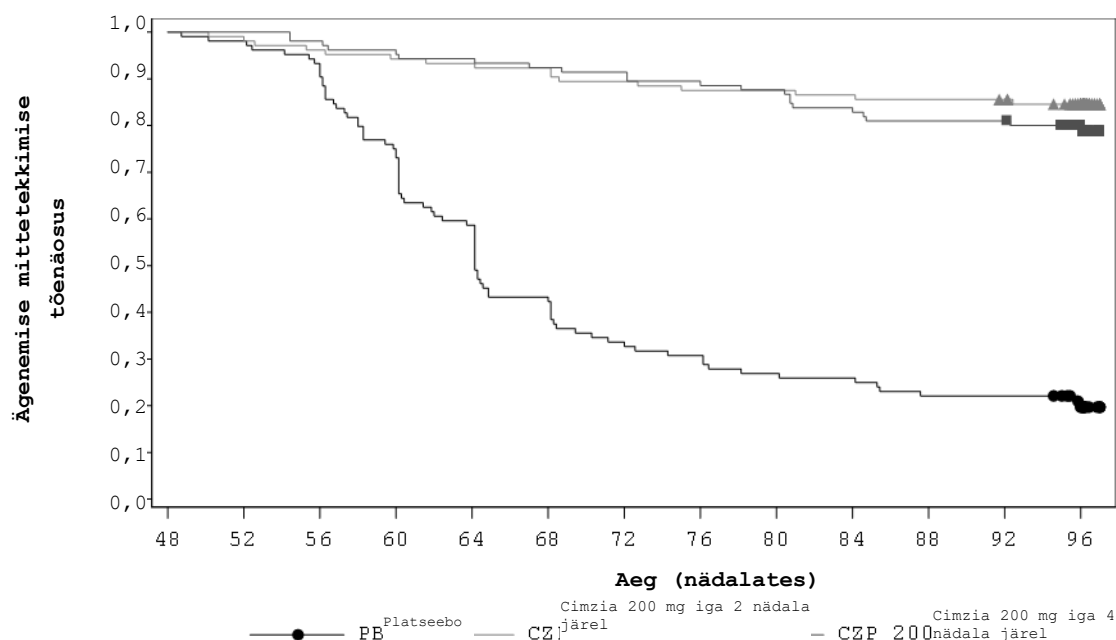
Kliiniline ravivastus

A-osas 48. nädalal püsiva remissiooni saavutanud patsientide osakaal oli aksiaalse spondüloartriidi üldises populatsioonis 43,9% ning oli mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidiga (45,3%) ja anküloseeriva spondüliidiga (42,8%) alarühmades sarnane.

B-ossa randomiseeritud patsientidest (N = 313) ei tekkinud statistiliselt olulisel ($p < 0,001$, ravivastuseta tuletatud) osal patsientidest ägenemist ravi jätkamisel Cimzia 200 mg annusega iga 2 nädala järel (83,7%) ega Cimzia 200 mg annusega iga 4 nädala järel (79,0%) võrreldes ravi lõpetamisega (20,2%).

Ravi lõpetanud rühma ja kummagi Cimzia ravirühma võrdlemisel oli ägenemiseni kulunud aja erinevus statistiliselt oluline (mõlema võrdluse puhul $p < 0,001$) ja kliiniliselt oluline. Platseeborühmas algasid ägenemised ligikaudu 8 nädala möödumisel Cimzia kasutamise lõpetamisest ja enamik ägenemistest tekkis 24 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist (joonis 1).

Joonis 1. Ägenemiseni kulunud aja Kaplani-Meieri kõver



Kasutati ravivastuseta patsientide osakaalu tuletamist. Tulemused on randomiseeritud kogumi kohta. Märkus. Aega ägenemiseni määratleti ajana randomiseerimisest ägenemise kuupäevani. Uuringus osalejate kohta, kellel ägenemist ei tekkinud, tsenseeriti aeg ägenemiseni 96. nädala visiidi kuupäeval. Kaplani-Meieri kõver lühendati 97 nädalani, kui uuringusse oli jäänud veel < 5% osalejatest.

B-osa tulemused on esitatud tabelis 9.

Tabel 9 Kliinilise ravivastuse püsimine B-osas 96. nädalal

Tulemusnäitajad	Platseebo (ravi lõpetamine) N = 104	CIMZIA 200 mg iga 2 nädala järel N = 104	CIMZIA 200 mg iga 4 nädala järel N = 105
ASDAS-MI, n (%)¹			
B-osa algtase (48. nädal)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
96. nädal	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
B-osa algtase (48. nädal)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
96. nädal	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
BASDAI muutus B-osa algtasemelt (48. nädal), vähimruutude keskmine (standardviga)²			
96. nädal	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
ASDAS-i muutus B-osa algtasemelt (48. nädal), vähimruutude keskmine (standardviga)²			
96. nädal	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Kasutati ravivastuseta patsientide osakaalu tuletamist. Tulemused on randomiseeritud kogumi kohta.

² Kasutati korduvmõõtmistega segamudelit (MMRM). Tulemused on randomiseeritud kogumi kohta. ASDAS-MI = anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor – oluline paranemine; ASAS: hindamine Spondüloartriidi Rahvusvahelise Ühingu järgi; ASAS40 = ASAS40% ravivastuse kriteeriumid

Märkus: olulist paranemist ASDAS-i järgi määratletakse vähenemisena algtasemelt $\geq 2,0$.

Märkus: ASDAS-i järgi kliinilise paranemise muutujate ja ASAS-i muutujate määratlemisel oli võrdlusaluseks A-osa algtase

* Nominaalne $p < 0,001$, Cimzia vs. platseebo

Põletiku vähenemine magnetresonantstomograafias (MRT)

B-osas hinnati põletikutunnuseid 48. nädalal ja 96. nädalal MRT-ga ja väljendati ristluu-niudeluu liigese SPARCC ja ASSpiMRI-a skooride (Berliini muudatusi arvestades) muutusena algtasemega võrreldes. Patsientidel, kelle remissioon püsis 48. nädalal, ei olnud põletikku või oli väga väike põletik ning olenemata ravirühmast 96. nädalal põletiku olulist suurenemist ei täheldatud.

Ravi uuesti alustamine ägenemisega patsientidel

B-osas tekkis ägenemine 70%-l (73/104) platseeboga ravitud patsientidest, 14%-l (15/105) patsientidest, keda raviti Cimzia 200 mg annusega iga 4 nädala järel, ja 6,7%-l (7/104) patsientidest, keda raviti Cimzia 200 mg annusega iga 2 nädala järel, ning neid raviti seejärel Cimzia 200 mg annusega iga 2 nädala järel.

Kõik 15 patsienti, kellel tekkis ägenemine rühmas, kellele määrati raviks Cimzia 200 mg iga 4 nädala järel, said 12 nädalat päästvat ravi ja nende kohta olid saadaval ASDAS-i andmed, neist 12-l (80%) näitas ASDAS 12 nädala möödumisel avatud ravi uuesti alustamisest vähest või mitteaktiivset haigust (s.t kõigil ASDAS < 2,1).

73 patsiendist, kellel tekkis ägenemine ravi lõpetamise rühmas, said 71 patsienti 12 nädalat päästvat ravi Cimzia'ga ja nende kohta olid saadaval ASDAS-i andmed; neist 64-l (90%) näitas ASDAS 12 nädala möödumisel avatud ravi uuesti alustamisest vähest või mitteaktiivset haigust (s.t kõigil ASDAS < 2,1).

Uuringu C-OPTIMIZE tulemuste põhjal võib kaaluda annuse vähendamist patsientidel, kellel on remissioon püsinud pärast üks aasta kestnud ravi Cimzia'ga (vt lõik 4.2). Cimzia'ga ravi lõpetamist seostatakse suure ägenemise tekkimise riskiga.

Mitterradiograafiline aksiaalne spondüloartriit (nr-axSpA)

Cimzia efektiivsust ja ohutust hinnati 52-nädalase mitmekeskuselise, randomiseeritud, topeltpimed, platseebokontrolliga uuringu (AS0006) käigus 317 $\geq$ 18-aastaselt täiskasvanu eas alanud, vähemalt 12 kuud kestnud aksiaalse spondüloartriidi ja seljavaluga patsiendil. Patsiendid pidid vastama mitterradiograafilise aksiaalse spondüloartriidi (nr- axSpA) ASAS kriteeriumitele (v.a perekonna anamees ja olema hea MSPVA ravivastusega) ning varasemate objektiivsete põletikusümptomitega, millele viitavad normaalmääraast kõrgemad C-reaktiivse valgu (CRP) tasemed ja/või magnetresonantstomograafial (MRT) tuvastatud sakroiliit, mis tähistab põletikulist haigust [positiivne CRP (> ULN) ja/või positiivne MRT], kuid ilma selge sakroiliakaalliigete struktuurikahjustuse radiograafilise tõenduseta. Patsientidel oli aktiivne haigus BASDAI $\geq$ 4 määratluse alusel ja $\geq$ 4 seljavalu 0 - 10 NRS numbrilise hinnangu skaalal. Patsientidel pidi olema talumatus või ebapiisav vastus vähemalt kahele MSPVA-le. Patsiente raviti platseeboga või Cimzia 400 mg algannusega 0., 2. ja 4. nädalal, millele järgnes 200 mg Cimzia't iga 2 nädala järel. Tavaravimite (nt MSPVA-d, DMARD-id, kortikosteroidid, analgeetikumid) kasutamine ja annuse korrigeerimine oli lubatud igal ajal. Esmane efektiivsuse muutuja oli anküloseeriva spondüliidi toimeskaala peamise paranemise (ASDAS-MI) vastus 52. nädalal. ASDAS-MI vastust määratleti ASDAS vähenemisena (paranemine) $\geq$ 2,0 ravieelse algväärtuse suhtes või madalaima võimaliku skoori saavutamisena. ASAS 40 oli teisene tulemusnäitaja.

Ravi eelselt oli nii Cimzia-grupis kui ka platseebogrupis vastavalt 37% ja 41% patsientidest kõrge aktiivsusega haigus (ASDAS $\geq$ 2,1, $\leq$ 3,5) ja 62% ning 58% patsientidest väga kõrge aktiivsusega haigus (ASDAS >3,5) vastavalt.

Kliiniline ravivastus

AS0006 uuring, mis teostati katseisikutel, kellel ei esinenud radiograafilisi SI-liigete põletiku tunnuseid, kinnitas AS001 uuringu selles alarühmas eelnevalt näidatud toimet.

52. nädalal saavutas statistiliselt oluliselt suurem Cimzia'ga ravitud patsientide suhtarv ASDAS-MI vastuse, võrreldes platseeboravi saanud patsientidega. Cimzia'ga ravi saanud patsientidel esines samuti aksiaalse spondüloartriidi aktiivse haiguse mitmikkomponentide, sealhulgas CRV, paranemisi võrreldes platseeboga. Nii 12. kui ka 52. nädalal olid ASAS 40 vastused märkimisväärselt suuremad kui platseebo puhul. Peamised tulemused on esitatud tabelis 10.

Tabel 10 ASDAS-MI ja ASAS 40 vastused AS0006 uuringus (patsientide protsent)

Parameetrid	Platseebo N= 158	Cimzia ^a 200 mg iga 2 nädala järel N= 159
ASDAS-MI 52. nädal	7%	47%*
ASAS 40 12. nädal	11%	48%*
52. nädal	16%	57%*

^a Cimzia't manustati iga 2 nädala järel, millele eelnes 400 mg algannus 0., 2. ja 4. nädalal

* p<0.001

Kõik protsendid peegeldavad täieliku analüüsimise käigus ravile reageerinud patsientide suhtarvu.

52. nädalal oli ASDAS mitteaktiivse haiguse (ASDAS <1,3) saavutanud patsientide protsent 36,4% Cimzia rühmas, võrreldes platseeborühma 11,8% protsendiga.

52. nädalal oli Cimzia'ga ravi saanud patsientidel näha MASESe kliiniliselt olulist tähenduslikku paranemist, võrreldes platseeboga (LS keskmise muutus ravieelselt tasemelt vastavalt -2,4; -0,2).

Psoriaatiline artriit

Cimzia efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus (PsA001) 409-l $\geq$ 18-aastaselt patsiendil, kellel täiskasvanueas alanud psoriaatiline artriit oli kestnud vähemalt 6 kuud (vastavalt psoriaatilise artriidi klassifikatsioonile (CASPAR) kriteeriumitele). Patsientidel oli $\geq$ 3 turses ja valulikke liigest ja ägeda faasi reaktiivsuse näitajad kõrgenenud. Samuti olid patsientidel ägedad psoriaatilised nahakahjustused või anamneesis psoriaas ning 1 või kaks korda nurjunud ravi haigust modifitseerivate antireumaatilistega ravimitega (DMARDs). Eelnev ravi ühe TNF-antagonistiga oli lubatud ning 20% patsientide koguarvust olid eelnevalt kasutanud TNF-antagonisti. Patsiente raviti Cimzia algannusega 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4 (mõlemas ravirühmas) või platseeboga, millele järgnes 200 mg Cimzia't iga 2 nädala järel või 400 mg Cimzia't iga 4 nädala järel või platseebo iga 2 nädala järel. Samaaegselt said NSAIDe ja DMARDe vastavalt 72,6% ja 70,2% patsientidest. Kaks esmast tulemusnäitajat olid protsentuaalne arv patsientidest, kes saavutasid ACR 20 ravivastuse 12. nädalaks ning muutuse algväärtustest modifitseeritud Sharpi üldskoorist (mTSS) 24. nädalaks. Cimzia efektiivsust ja ohutust psoriaatilise artriidiga patsientidel, kellel juhtivateks sümptomiteks olid sakroiliit või aksiaalne spondüloartriit, eraldi ei hinnatud.

24-nädalasele topeltpimedale platseebokontrolliga raviperioodile järgnes 24-nädalane pime-annuse raviperiood ja 168-nädalane avatud raviperiood. Uuringu maksimaalne kestus oli 216 nädalat. Kõik patsiendid said Cimzia't nii pime-annuse perioodil kui ka avatud jätku-uuringu perioodil. Uuringu lõpetasid kokku 264 isikut (64,5%) 216. nädalal.

ACR ravivastus

Cimzia-ravi saanud patsientide ACR 20 ravivastuse määr oli statistiliselt olulisem 12. nädalal ja 24. nädalal võrreldes platseeboravi saanud patsientidega (p< 0,001). ACR 20 saavutanute protsent oli kliiniliselt oluline Cimzia ravirühmades (200 mg iga 2 nädala järel ja 400 mg iga 4 nädala järel) võrreldes platseeborühmaga igal visiidil alates 1. nädalast kuni 24. nädalani (p $\leq$ 0,001 igal visiidil). Cimzia ravirühmades esines ka olulist paranemist ACR 50 ja 70 ravivastuses. 12. ja 24. nädalal olid psoriaatilise artriidi perifeerset aktiivsust iseloomustavad näitajad (nt turses liigeste arv, valulike liigeste arv, daktüliit ja enteesiit) paranenud Cimzia-ravi saanud patsientidel (nominaalne p-väärtus p< 0,01).

PsA001 kliinilise uuringu tähtsaimad tõhususe tulemusnäitajad on toodud tabelis 11.

Tabel 11 PsA001 kliinilise uuringu tähtsaimad tõhususe tulemusnäitajad (protsent patsientidest)

Ravivastus	Platseebo N=136	Cimzia ^(a) 200 mg Q2W N=138	Cimzia ^(b) 400 mg Q4W N=135
ACR 20			
12. nädal	24%	58%**	52%**
24. nädal	24%	64%**	56%**
ACR 50			
12. nädal	11%	36%**	33%**
24. nädal	13%	44%**	40%**
ACR 70			
12. nädal	3%	25%**	13%*
24. nädal	4%	28%**	24%**
Ravivastus	Platseebo	Cimzia^(a) 200 mg	Cimzia^(b) 400 mg
	N=86	Q2W	Q4W
		N=90	N=76
PASI 75^(c)			
12. nädal	14%	47%***	47%***
24. nädal	15%	62%***	61%***
48. nädal	N/A	67%	62%

(a) Cimzia manustatuna iga 2 nädala järel, millele eelnes algannus 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4

(b) Cimzia manustatuna iga 4 nädala järel, millele eelnes algannus 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4

(c) Vähemalt 3% psoriaasiga uuritavatel hinnatuna ravi alguses BSA abil

* p< 0,01; Cimzia vs. platseebo

** p< 0,001; Cimzia vs. platseebo

*** p< 0,001(nominaalne); Cimzia vs. platseebo

Tulemused on pärit randomiseeritud andmetest. Ravi erinevused: Cimzia 200 mg-platseebo, Cimzia 400 mg-platseebo (ja vastav 95% CI ja p-väärtus) arvestati kasutades standardset kahepoolset Wald asümptootiliste standardhälvete testi. *Non-responder Imputation* (NRI) skaalat kasutati patsientide korral, kellel ravi lõpetati või kelle andmed olid puudulikud.

273 patsiendi hulgast, kes algselt randomiseeriti uuringusse annustamisrežiimiga Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel ja Cimzia 400 mg iga 4 nädala järel, said 237 (86,8%) patsienti seda ravi veel 48. nädalal. 138-st patsiendist, kes randomiseeriti raviks Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel, esines 92-l, 68-l ja 48-l patsiendil vastavalt ACR 20/50/70 ravivastus 48. nädalal. 135-st patsiendist, kes randomiseeriti raviks Cimzia 400 mg iga 4 nädala järel, esines 89-l, 62-l ja 41-l patsiendil vastavalt ACR 20/50/70 ravivastus.

Uuringus jätkanud patsientidel säilis ACR 20/50/70 ravivastus kuni 216.nädalani. Samuti avaldusid teised perifeerse aktiivsuse parameetrid (nt tursunud liigeste arv, valulike liigeste arv, daktüliit ja entesiit).

Radiograafiline ravivastus

Kliinilises uuringus PsA001 hinnati struktuuralse liigesekahjustuse progresseerumise pidurdumist radiograafiliselt, mida väljendati täieliku mTSS ja selle komponentide muutusena, erosiooni skoori ja liigespilu kitsenemise (JSN) skoorina 24. nädalal, võrreldes ravi algusega. Psoriaatilise artriidi jaoks muudeti mTSS skoori, lisades käe distaalsed interfalangeaalliigesed. Cimzia-rühmas täheldati oluliselt vähem radiograafilist progressiooni kui platseeborühmas 24. nädalal võrreldes algandmete muutusi täieliku mTSS skooriga (LS keskmine [$\pm$ SE] skoor oli 0,28 [$\pm$ 0,07] platseeborühmas võrreldes kõigi Cimzia-rühmadega 0,06 [$\pm$ 0,06]; p=0,007). Radiograafilise progresseerumise pidurdumine kuni ravi 48. nädalani esines Cimzia-ravi puhul patsientidel, kellel oli suurem risk radiograafilise progressiooni tekkeks (patsientide mTSS skoor ravi alguses oli > 6). Radiograafilise progresseerumise pidurdumine saavutati kuni 216. nädalani uuringus jätkavatel patsientidel.

Füüsilise funktsiooni ravivastus ja tervisega seotud tulemused

Kliinilises uuringus PsA001 teatasid Cimzia'ga ravitud patsiendid füüsilise funktsiooni olulisest paranemisest (hinnatud *Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)* küsimustikuga), valu (hinnatud PAAP küsimustikuga) ja väsimuse (kurnatuse) (hinnatud *Fatigue Assessment Scale (FAS)* küsimustikuga) vähenemisest võrreldes platseeboga. Cimzia'ga ravitud patsiendid teatasid, võrreldes platseeboga, elukvaliteedi hindamise kriteeriumite olulisest paranemisest (hinnatud psoriaatilise artriidi QoL (PsAQoL) küsimustikuga ja SF-36 *Physical and Mental Component* küsimustikuga) ja psoriaatilise artriidiga seotud produktiivsuse paranemisest tööl ja koduses majapidamises (hinnatud *Work Productivity Survey* küsimustikuga), võrreldes platseeboga. Kõik eelnevalt nimetatud paranemised püsisid kuni 216. nädalani.

Naastuline psoriaas

Cimzia efektiivsust ja ohutust hinnati kahes platseebokontrolliga uuringus (CIMPASI-1 ja CIMPASI-2) ja ühes platseeborühma ja aktiivse kontrollrühmaga uuringus (CIMPACT) ≥ 18 -aastastel patsientidel, kellel oli olnud mõõdukas kuni raske krooniline naastuline psoriaas vähemalt 6 kuu jooksul. Patsientide psoriaasi pinna ja raskuse indeksi (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) skoor oli ≥ 12 , kehapiindala haaratus oli $\geq 10\%$, arstipoolne üldhinnang (*Physician Global Assessment*, PGA) oli ≥ 3 ning nad olid süsteemse ravi ja/või valgusravi ja/või keemia-valgusravi kandidaadid. III faasi uuringutest (CIMPASI-1, CIMPASI-2 ja CIMPACT) jäeti välja patsiendid, kellel ei olnud tekkinud varasema bioloogilise raviga esmast ravivastust (määratleti ravivastuse puudumisena esimesel 12 ravinädalal). Cimzia efektiivsust ja ohutust võrreldes etanertseptiga hinnati uuringus CIMPACT.

Uuringutes CIMPASI-1 ja CIMPASI-2 olid esmased efektiivsuse kaastulemusnäitajad 16. nädalaks PASI 75 ja PGA „puhas“ või „peaaegu puhas“ (vähemalt 2-punktiline vähenemine ravieelsega võrreldes) saavutanud patsientide osakaal. Uuringu CIMPACT esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli 12. nädalaks PASI 75 saavutanud patsientide osakaal. 16. nädala PASI 75 ja PGA olid tähtsamad teised tulemusnäitajad. Kõigis kolmes uuringus oli tähtis teisene tulemusnäitaja 16. nädala PASI 90.

Uuringutes CIMPASI-1 ja CIMPASI-2 hinnati vastavalt 234 ja 227 patsienti. Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid rühmadesse, kellele manustati iga 2 nädala järel kas platseebot või Cimzia't 200 mg (pärast 0-nädalal, 2. ja 4. nädalal manustatud küllastusannust Cimzia 400 mg) või iga 2 nädala järel Cimzia't 400 mg. 16. nädalal jätkasid Cimzia rühma randomiseeritud patsiendid, kellele saavutati PASI 50 ravivastus, Cimzia kasutamist sama randomiseeritud annusega kuni 48. nädalani. Algselt platseeborühma randomiseeritud patsientidele, kellele saavutati 16. nädalaks PASI 50 ravivastus, kuid mitte PASI 75 ravivastus, manustati Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel (küllastusannusega Cimzia 400 mg 16., 18. ja 20. nädalal). 16. nädalal ebapiisava ravivastusega patsiendid (PASI 50 ravivastuseta) olid sobivad saama avatult 400 mg Cimzia't iga 2 nädala järel maksimaalselt 128 nädalat.

Uuringus CIMPACT hinnati 559 patsienti. Patsiendid randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati kuni 16. nädalani iga 2 nädala järel platseebot või Cimzia't 200 mg (pärast 0-nädalal, 2. ja 4. nädalal manustatud küllastusannust Cimzia 400 mg) või Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel või kuni 12. nädalani etanertsepti 50 mg kaks korda nädalas. Algselt Cimzia rühma randomiseeritud patsiendid, kellele saavutati 16. nädalaks PASI 75 ravivastus, randomiseeriti nende algse annustamisskeemi põhjal uuesti. Patsiendid, kellele manustati Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel, randomiseeriti uuesti rühmadesse, kellele manustati Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel, Cimzia't 400 mg iga 4 nädala järel või platseebot. Patsiendid, kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel, randomiseeriti uuesti rühmadesse, kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel, Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel või platseebot. Patsiente hinnati topeltpimedal, platseebokontrolliga meetodil 48. nädalani. Kõik uuringus osalejad, kellel 16. nädalaks PASI 75 ravivastust ei saavutatud, viidi üle päästvasse rühma ja neile manustati Cimzia't avatult 400 mg iga 2 nädala järel maksimaalselt 128 nädalat.

96-nädalasele avatud raviperioodile patsientidele, kes saavutasid PASI 50 ravivastuse 48. nädalal, järgnes kõigis kolmes uuringus 48-nädalane pimendatud säilitusravi periood. Need patsiendid (k.a need, kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel) alustasid avatud raviperioodi Cimzia'ga 200 mg iga 2 nädala järel.

Patsiendid olid valdavalt mehed (64%) ja europiidsest rassist (94%), keskmise vanusega 45,7 aastat (18 kuni 80 aastat); neist 7,2% olid ≥ 65 -aastased. 850 patsiendist, kes randomiseeriti neis platseebokontrolliga uuringutes platseebo või Cimzia rühma, ei olnud 29% patsientidest varem psoriaasi süsteemset ravi saanud. 47% olid saanud varem valgusravi või keemia-valgusravi ning 30% olid saanud bioloogilist psoriaasiravi. 850 patsiendist 14% olid saanud varem ravi vähemalt ühe TNF-antagonistiga, 13% oli saanud ravi IL-17-vastase ainega ja 5% olid saanud ravi IL-12-/IL-23-vastase ainega. Ravi algul teatas 18% patsientidest varem esinenud psoriaatilisest artriidist. Keskmine ravieelne PASI skoor oli 20, vahemikus 12 kuni 69. Ravieelne PGA skoor oli mõõdukast (70%) raskeni (30%). Keskmine ravieelne kehapindala haaratus oli 25% ja seda vahemikus 10% kuni 96%.

Kliiniline ravivastus 16. ja 48. nädalaks

Uuringute CIMPASI-1 ja CIMPASI-2 põhitulemused on esitatud tabelis 12.

Tabel 12 Kliiniline ravivastus uuringute CIMPASI-1 ja CIMPASI-2 16. ja 48. nädalaks

		16. nädal		48. nädal	
CIMPASI-1					
	Platseebo N = 51	Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel ^{a)} N = 95	Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel N = 88	Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel N = 95	Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel N = 88
PGA puhas või peaaegu puhas ^{b)}	4,2%	47,0%*	57,9%*	52,7%	69,5%
PASI 75	6,5%	66,5%*	75,8%*	67,2%	87,1%
PASI 90	0,4%	35,8%*	43,6%*	42,8%	60,2%
CIMPASI-2					
	Platseebo N = 49	Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel ^{a)} N = 91	Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel N = 87	Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel N = 91	Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel N = 87
PGA puhas või peaaegu puhas ^{b)}	2,0%	66,8%*	71,6%*	72,6%	66,6%
PASI 75	11,6%	81,4%*	82,6%*	78,7%	81,3%
PASI 90	4,5%	52,6%*	55,4%*	59,6%	62,0%

^{a)} Cimzia 200 mg manustamisel iga 2 nädala järel pärast küllastusannust 400 mg 0-nädalal, 2., 4. nädalal

^{b)} PGA 5-astmeline skaala. Ravi õnnestumise korral tasemel „puhas“ (0) või „peaaegu puhas“ (1) psoriaasi tunnused puuduvad või esineb normaalset kuni roosat värvi kahjustusi, naastude paksenemist ei esine ja ketendus haiguskoldes puudub või on minimaalne.

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

Ravivastuse esinemissagedusi ja p-väärtusi PASI ja PGA põhjal hinnati logistilise regressiooni mudeliga, milles puuduvad andmed tuletati mitmese imputeerimise meetodil Markovi ahelate Monte Carlo algoritmide järgi. Päästvat ravi saanud või osalemise lõpetanud uuringus osalejaid (PASI 50 ravivastuse mittaavutamise põhjal) loeti 48. nädalal ravivastuseta osalejateks. Tulemused põhinevad randomiseeritud kogumil.

Uuringu CIMPACT põhitulemused on esitatud tabelis 13.

Tabel 13 Kliiniline ravivastus uuringu CIMPACT 12. ja 16. nädalaks

	12. nädal				16. nädal		
	Platseebo N = 57	Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel ^{a)} N = 165	Cimzia 4 00 mg iga 2 näd ala järel N = 167	Etanertsept 50 mg iga 2 nädala järel N = 170	Platseebo N = 57	Cimzia 20 0 mg iga 2 nädal a järel N = 165	Cimzia 4 00 mg iga 2 näd ala järel 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 puhas või peaaegu puhas ^{b)}	1,9%	39,8%**	50,3%*	39,2%	3,4%	48,3%*	58,4%*

^{a)} Cimzia 200 mg manustamisel iga 2 nädala järel pärast küllastusannust 400 mg 0-nädalal, 2., 4. nädalal

^{b)} PGA 5-astmeline skaala. Ravi õnnestumise korral tasemel „puhas“ (0) või „peaaegu puhas“ (1) psoriaasi tunnused puuduvad või esineb normaalset kuni roosat värvi kahjustusi, naastude paksenemist ei esine ja ketendus haiguskoldes puudub või on minimaalne.

* Cimzia vs platseebo: $p < 0,0001$. [§] Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel ei olnud halvem Enbrel 50 mg manustamisest kaks korda nädalas (etanertsepti ja Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel vahe oli 8,0%, 95% usaldusvahemik -2,9, 18,9, lähtudes eelnevalt määratletud mittehalvemuse osakaalust 10%).

^{§§} Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel oli parem etanertsepti 50 mg manustamisest kaks korda nädalas ($p < 0,05$)

** Cimzia vs platseebo $< 0,001$. Ravivastuse esinemissagedused ja p-väärtused logistilise regressiooni mudeli põhjal. Puuduvad andmed tuletati mitmese imputeerimise meetodil Markovi ahelate Monte Carlo algoritmide järgi.

Tulemused põhinevad randomiseeritud kogumil.

Kõigis 3 uuringus oli Cimzia kasutamisel alates 4. nädalast PASI 75 ravivastuse esinemissagedus oluliselt suurem kui platseebo kasutamisel.

Cimzia mõlema annusega tõestati efektiivsust platseeboga võrreldes, olenemata vanusest, soost, kehakaalust, kehamassiindeksist, psoriaasihaiguse kestusest, varasemast ravist süsteemsete raviviisidega ja varasemast ravist bioloogiliste ainetegega.

Ravivastuse püsimine

CIMPASI-1 ja CIMPASI-2 integreeritud analüüsis patsientidel, kes olid saavutanud 16. nädalal PASI 75 ravivastuse ja kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel (175 randomiseeritud uuringus osalejast $N = 134$) või Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel (186 randomiseeritud uuringus osalejast $N = 132$), püsis ravivastus 48. nädalal vastavalt 98,0%-l ja 87,5%-l. Patsientide seas, kellel oli PGA 16. nädalal puhas või peaaegu puhas ja kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel (175-st $N = 103$) või Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel (186-st $N = 95$), püsis ravivastus 48. nädalal vastavalt 85,9%-l ja 84,3%-l.

Pärast täiendavat 96-nädalast avatud uuringut (144. nädalal) hinnati ravivastuse püsimist. Kahekümne ühel protsendil kõigist randomiseeritud uuringus osalejatest ei õnnestunud 144. nädalal järelkontrolli teostada. Ligikaudu 27%-l uuringu lõpetanud patsientidest, kes võtsid osa ka avatud uuringust 48. nädalast kuni 144. nädalani ning said Cimzia't annuses 200 mg iga 2 nädala järel, suurendati ravivastuse püsimiseks Cimzia annust 400 mg-ni iga 2 nädala järel. Analüüsis, milles kõik ravi ebaõnnestumisega patsiendid loeti ravivastuseta patsientideks, esines 84,5%-l uuringus osalejatel ravivastuse PASI 75 püsimine vastava tulemusnäitaja osas pärast täiendavat 96-nädalast avatud uuringut, kui Cimzia't manustati 200 mg iga 2 nädala järel avatud uuringus ning patsientidel esines ravivastus 16. nädalal ning 78,4%-l uuringus osalejatest oli PGA puhas või peaaegu puhas. Ravivastuse püsimine ravirühmas, milles manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel ja neile, kes osalesid ka avatud uuringus, milles manustati Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel, oli 84,7%-l uuringus

osalejatel PASI 75, kui neil esines ravivastus 16. nädalal ja 73,1 %-l uuringus osalejatest oli PGA puhas või peaaegu puhas.

Ravivastuse esinemissagedusi hinnati logistilise regressiooni mudeliga, milles puuduvad andmed tuletati mitmese imputeerimise meetodil 48 või 144 nädala jooksul Markovi ahelate Monte Carlo algoritmide järgi kombineeritult ebaõnnestunud raviga ravivastuseta uuringus osalejate andmete imputeerimisega.

Uuringus CIMPACT 16. nädalaks PASI 75 ravivastuse saavutanud osalejad, kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel, randomiseeriti uuesti rühmadesse, kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel, Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel või platseebot. 48. nädalaks oli PASI 75 ravivastuse saavutanud uuringus osalejate osakaal Cimzia rühmades suurem võrreldes platseeboga (vastavalt 98,0%, 80,0% ja 36,0%). 16. nädalaks PASI 75 ravivastuse saavutanud uuringus osalejate seas, kellele manustati Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel ja kes randomiseeriti uuesti rühmadesse, kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 4 nädala järel, Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel või platseebot, oli 48. nädalaks PASI 75 ravivastuse saavutanud uuringus osalejate osakaal samuti suurem Cimzia rühmades võrreldes platseeboga (vastavalt 88,6%, 79,5% ja 45,5%). Puuduvad andmed ravivastuseta uuringus osalejate kohta imputeeriti.

Elukvaliteet / patsientide teatatud andmed

16. nädalaks saavutati (CIMPASI-1 ja CIMPASI-2) dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) tulemuste statistiliselt olulised paranemised ravieelsest tasemest platseeboga võrreldes. DLQI keskmised vähenemised (paranemised) ravieelsega võrreldes olid 16. nädalaks Cimzia 200 mg kasutamisel iga 2 nädala järel -8,9 kuni -11,1 ja Cimzia 400 mg kasutamisel iga 2 nädala järel -9,6 kuni -10,0 võrreldes -2,9 kuni -3,3-ga platseebot korral.

Peale selle seostati ravi Cimzia'ga 16. nädalaks dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi DLQI skoori 0 või 1 saavutanud patsientide suurema osakaaluga (Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel, vastavalt 45,5% ja 50,6%; Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel, vastavalt 47,4% ja 46,2%, võrreldes platseeboga, vastavalt 5,9% ja 8,2%).

DLQI skoor oli stabiilne või langes vähesel määral kuni 144. nädalani.

Cimzia'ga ravitud patsientidel paranesid tulemused haigla ärevuse ja depressiooni skaalal (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS-D) rohkem võrreldes platseeboga.

Immunogeensus

Allpool esitatud andmed on selle osa kohta patsientidest, kellel loeti olevat tsertolizumabpegooli antikehade testi tulemused ELISA testis ja hiljem tundlikuma meetodi järgi positiivsed ning kellel need tulemused sõltuvad väga analüüsi tundlikkusest ja spetsiifilisusest. Antikehade (sealhulgas neutraliseerivate antikehade) suhtes positiivsete analüüsitulemuste esinemissagedus sõltub suuresti mitmest tegurist, sealhulgas analüüsi tundlikkusest ja spetsiifilisusest, analüüsi meetodikast, proovi käsitlemisest, proovi võtmise ajast, samaaegselt kasutatavatest ravimite ja põhihaigusest. Neil põhjustel võib allpool kirjeldatud uuringute tsertolizumabpegooli antikehade esinemissageduse võrdlemine nende esinemisagedusega teistes uuringutes või teiste ravimite kasutamise korral olla eksitav.

Reumatoidartriit

Protsentuaalne patsientide hulk, kellel olid vähemalt ühel juhul määratavad antikehad Cimzia vastu, oli RA platseebokontrolliga uuringutes 9,6%. Ligikaudu kolmandik antikeha-positiivsetest patsientidest omasid *in vitro* neutraliseerivaid antikehi. Samaaegset immunosuppressant (MTX) saavatel patsientidel oli antikehade teke vähesem võrreldes patsientidega, kes ei kasutanud uuringu alguses immunosuppressante. Antikehade teket seostati alanenud ravimi plasmakontsentratsiooniga ning mõnedel patsientidel alanenud efektiivsusega.

Protsentuaalne patsientide hulk, kellel olid vähemalt ühel juhul määratavad antikehad Cimzia vastu, oli kahes pikaajalises (toime kestus kuni 5 aastat) avatud uuringus 13% (8,4%-l patsientidest esines mööduv Cimzia-antikehade moodustumine ja lisaks 4,7%-l esines püsiv Cimzia-antikehade moodustumine). Protsentuaalne patsientide hulk, kellel esines antikehade teke koos ravimi plasmakontsentratsiooni püsiva vähenemisega, oli hinnanguliselt 9,1%. Sarnaselt platseebokontrolliga uuringutega seostati antikehade teket mõnedel patsientidel alanenud efektiivsusega.

III faasi uuringu tulemustel põhinev farmakodünaamiline mudel lubab prognoosida, et ligikaudu 15% patsientidest arenevad antikehad 6 kuu jooksul soovitusliku annuse manustamisel (200 mg iga 2 nädala järel) ilma MTX samaaegse ravita. See väärtus väheneb samaaegsel MTX ravi lisamisel kasvavas annuses. Need andmed on vastavuses uuringute andmetega.

Psoriaatiline artriit

Protsentuaalne patsientide hulk, kellel olid vähemalt ühel juhul kuni 24. nädalani määratavad Cimzia-antikehad, oli 11,7% III faasi platseebokontrolliga uuringus psoriaatilise artriidiga patsientidel.

Antikehade moodustumine oli seotud ravimi langenud plasmakontsentratsiooniga.

Protsentuaalne patsientide hulk, kes said ravimit kuni 4 aastat ja kellel olid vähemalt ühel juhul määratavad Cimzia antikehad, oli 17,3% (8,7% esines Cimzia-antikehade mööduv moodustumine ja lisaks 8,7% esines püsiv moodustumine). Kogu patsientide hulk, kellel esinesid antikehad koos ravimi püsivalt langenud plasmakontsentratsiooniga, oli 11,5%.

Naastuline psoriaas

III faasi platseebo ja aktiivse kontrollrühmaga kontrollitud uuringutes oli ravi ajal kuni 48. nädalani vähemalt ühel korral Cimzia-vastaste antikehade suhtes positiivsete patsientide osakaal Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel ja Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel manustamisel vastavalt 8,3% (22/265) ja 19,2% (54/281). Uuringutes CIMPASI-1 ja CIMPASI-2 olid antikehade suhtes positiivsed 60 patsienti, kellest 27-l oli võimalik määrata neutraliseerivate antikehade olemasolu ja kelle testid olid positiivsed. Esmakordset positiivsust antikehade suhtes täheldati avatud perioodil 2,8%-l (19/668) patsientidest. Positiivsust antikehade suhtes seostati ravimi kontsentratsiooni vähenemisega vereplasmas ning mõnel patsiendil efektiivsuse vähenemisega.

Aksiaalne spondüloartriit

AS001

III faasi platseebokontrolliga uuringus aksiaalse spondüloartriidiga patsientidel (anküloseeriva spondüliidi ja mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidi alarühmad) AS001 oli protsentuaalne patsientide hulk 4,4%, kellel olid vähemalt ühel juhul kuni 24. nädalani määratavad Cimzia antikehad. Antikehade moodustumine oli seotud ravimi vähenenud plasmakontsentratsiooniga.

Protsentuaalne patsientide hulk, kellel olid vähemalt ühel juhul kogu uuringu vältel (kuni 192 nädalat) määratavad Cimzia antikehad, oli 9,6% (4,8%-l esines Cimzia antikehade mööduv moodustumine ja veel 4,8%-l esines püsiv moodustumine). Kogu patsientide hulk, kellel esinesid antikehad koos ravimi püsivalt vähenenud plasmakontsentratsiooniga, oli hinnanguliselt 6,8%.

AS0006 ja C-OPTIMISE

Uuringus AS0006 kasutati esmakordselt (ja hiljem ka uuringus C-OPTIMISE) tundlikumat ja suurema ravimitaluvusega analüüsi, mille tulemusena oli Cimzia antikehade mõõdetav hulk suuremal osakaalul proovidest ja seega oli antikehade suhtes positiivsete patsientide esinemissagedus suurem. Uuringus AS0006 oli Cimzia suhtes positiivsete antikehadega patsientide üldine esinemissagedus 97% (248/255 patsiendist) kuni 52-nädalase ravi järgselt. Üksnes kõrgeimad tiitrid seostati alanenud Cimzia plasmatasemetega, aga ei täheldatud mingit mõju efektiivsusele. Uuringus C-OPTIMISE täheldati Cimzia antikehade suhtes sarnaseid tulemusi. Uuringu C-OPTIMISE tulemused näitasid ka, et Cimzia annuse vähendamine 200 mg-ni iga 4 nädala järel immunogeensuse osas tulemusi ei muutnud.

Ligikaudu 22% (54/248) uuringu AS0006 patsientidest, kes olid igal ajal Cimzia antikehade suhtes positiivsed, olid antikehad, mis liigitati neutraliseerivateks. Uuringus C-OPTIMISE antikehade neutraliseerivat staatust ei hinnatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tsertolizumabpegooli plasmakontsentratsioonid on üldjoontes annusega proportsionaalsed. Reumatoidartriidi ja psoriaasiga patsientide farmakokineetika on vastavuses tervetel katsealustel saadud tulemustega.

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist saabub tsertolizumabpegooli maksimaalne plasmakontsentratsioon 54...171 süstijärgse tunni jooksul. Tsertolizumabpegooli biosaadavus (F) pärast subkutaanset manustamist võrreldes intravenoosse manustamisega on ligikaudu 80% (vahemikus 76% kuni 88%).

Jaotumine

Reumatoidartriidiga patsientide populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides hinnati jaotusruumalaks (V/F) 8,01 liitrit ning naastulise psoriaasiga patsientide populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides hinnati jaotusruumalaks 4,71 liitrit.

Biotransformatsioon ja eritumine

Pegüleerimine, PEG polümeeride kovalentne seondumine peptiididele aeglustab eliminatsiooni vereringest eri mehhanismide abil, sealhulgas vähenenud neerukliirensi, vähenenud proteolüüsi ja vähenenud immunogeensuse tõttu. Sellest lähtuvalt on tsertolizumabpegool PEG'iga konjugeeritud antikeha Fab' fragment, mis pikendab Fab' fragmendi lõplikku plasma eliminatsiooni poolväärtusaega ja on seetõttu võrreldav terve antikeha eliminatsiooniga. Kõigi testitud annuste puhul oli eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) ligikaudu 14 päeva.

Reumatoidartriidiga patsientide populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides oli kliirens pärast subkutaanset manustamist 21,0 ml tunnis, isikutevaheline varieeruvus oli 30,8% (CV) ja juhupõhine varieeruvus 22,0%. Hindamisel varasema ELISA meetodi kasutamine põhjustab tsertolizumabpegooli vastaste antikehade olemasolu kliirensi suurenemist ligikaudu kolm korda. Võrreldes 70 kg kaaluva isikuga, on kliirens vastavalt 29% madalam (kehakaal 40 kg) ja 38% kõrgem (kehakaal 120 kg). Psoriaasiga patsientidel oli kliirens pärast subkutaanset manustamist 14 ml tunnis, isikutevaheline varieeruvus oli 22,2% (CV).

Fab' fragment sisaldab valguühendeid ja arvatakse, et degradeeritakse proteolüüsil peptiidideks ja aminohapeteks. Dekonjugeeritud PEG komponent elimineeritakse kiirelt plasmast ja eritatakse teadmata määral renaalselt.

Erirühmad

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni häire mõju tsertolizumabpegooli või selle PEG-fraktsiooni farmakokineetikale käsitlevaid spetsiifilisi kliinilisi uuringuid ei ole teostatud. Siiski ei leitud kerge neerukahjustusega patsientide populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides toimet kreatiniini kliirensile. Annustamissoovituste andmiseks mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidele ei ole piisavalt andmeid. Arvatakse, et tsertolizumabpegooli PEG-fraktsiooni farmakokineetika on sõltuv neerufunktsioonist, kuid seda ei ole neerufunktsiooni häirega patsientidel hinnatud.

Maksakahjustus

Spetsiifilisi kliinilisi uuringuid maksafunktsiooni häire mõjust tsertolizumabpegooli farmakokineetikale ei ole tehtud.

Eakad patsiendid (≥ 65 -aastased)

Eakatel patsientidel ei ole spetsiifilisi kliinilisi uuringuid tehtud. Siiski ei leitud vanusest tulenevat mõju farmakokineetilistele analüüsidele reumatoidartriidiga patsientide üldpopulatsioonis, kus 78 patsienti (13,2% patsientide populatsioonist) olid üle 65-aastased ja kõige vanem patsient oli 83-aastane. Vanusest tulenevat mõju populatsiooni farmakokineetilistele analüüsidele ei leitud naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel.

Rasedus

Kliinilises uuringus manustati 21 naisele Cimzia't säilitusannuses 200 mg või 400 mg iga 2 nädala järel või 400 mg iga 4 nädala järel raseduse ajal ja vähemalt 13 nädala jooksul pärast sünnitust (vt lõik 4.6).

Populatsiooni farmakokineetika mudeli põhjal oli Cimzia süsteemse kontsentratsiooni mediaan uuritud annustamisskeemide korral raseduse ajal hinnaguliselt 22% (AUC) ja 36% (C_{min}) madalam (suurimat vähenemist täheldati kolmandal trimestril) kui pärast sünnitust või mitterasedatel isikutel.

Kuigi tsertolizumabpegooli plasmakontsentratsioonid olid raseduse ajal madalamad kui pärast sünnitust, olid need siiski kontsentratsioonivahemikus, mida täheldati psoriaasi, aksiaalse spondüloartriidi ja reumatoidartriidiga mitterasedatel täiskasvanud patsientidel.

Sugu

Tsertolizumabpegooli farmakokineetika analüüs ei näidanud soost tulenevat mõju. Kuna kliirens langeb kehakaalu langedes, siis naistel võib esineda mõnevõrra suurem üldine tsertolizumabpegooli toime.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Reumatoidartriidiga patsientide populatsiooni analüüs II ja III faasi kliinilistes uuringutes näitas ekspositsiooni-vastuse suhte olemasolu tsertolizumabpegooli keskmise plasmakontsentratsiooni annuse intervalli (C_{avg}) jooksul ja selle efektiivsuse (ACR 20 ravivastuse definitsiooni) vahel. Tüüpiline C_{avg} , mis tekitab 50% maksimaalsest ACR 20 ravivastuse tõenäosusest (EC_{50}) oli 17 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 10-23 $\mu\text{g/ml}$). Ka psoriaasiga patsientide III faasi kliinilises uuringus määrati kindlaks tsertolizumabpegooli plasmakontsentratsiooni ja PASI vaheline populatsiooni ekspositsiooni ja ravivastuse vaheline suhe, saades EC_{90} -ks 11,1 $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistes ohutuse juhtuuringutes kasutati pikasabalisi makaake. Rottidel ja ahvidel täheldati inimesele manustatavatest suuremates annustes histopatoloogiat paljude organite (lümfisõlmed, süsteakoht, põrn, neerupealised, emakas, emakakael,aju koroidaalpleksus ja selle epiteelrakud) rakulises vakuolisatsioon, mis ilmnes peamiselt makrofaagides. Tõenäoliselt on selle põhjustanud PEG rakuline kogunemine. *In vitro* funktsionaalsed uuringud inimese vakuoliseeritud makrofaagidega näitasid kõikide funktsionaalsete omaduste säilimist. Uuringud rottidega näitasid, et > 90% manustatud PEG-st elimineeriti 3 kuu jooksul peale ühekordset annust, peamine eritumine toimus uriini kaudu.

Tsertolizumabpegool ei oma ristreaktsioone närilise TNF-ga. Seetõttu on reproduktiivtoksilisuse uuringud teostatud homoloogse roti TNF-i äratundva reagentiga. Nende andmete väärtus riskide hindamisel inimesel võib olla limiteeritud. Ei täheldatud toimet emaslooma heaolule või fertiilsusele, embrüo-fetaalse, peri- ja postnataalsetele reproduktiivsuse näitajatele rottidel, kus uurimiseks kasutati näriliste rotivastast TNF- α PEGüleeritud Fab'i (cTN3 PF) järgneva püsiva TNF- α supressiooniga. Isastel rottidel leiti seemnerakkude vähenenud liikumist ja seemnerakkude arvu langust.

Jaotuvus-uuringud on näidanud, et cTN3 PF ülekannet platsenta ja piima kaudu lootele ja vastsündinule on ebaoluline. Tsertolizumabpegool ei seonu inimese vastsündinu Fc retseptoriga (FcRn). *Ex vivo* andmed inimese suletud tsirkulatsiooniga platsentaarbarjääri mudeliga viitavad, et imendumine loote vereringesse on väike või tühine. Lisaks näitavad FcRn-vahendatud transsütoosi uuringud inimese FcRn'iga transfekteeeritud rakkudel, et ülekannet on ebaoluline (vt lõik 4.6).

Prekliinilistes uuringutes ei ilmnenud ei mutageenset ega klastogeenset toimet. Uuringuid tsertolizumabpegooli kartsinogeensuse kohta ei ole tehtud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaat
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Vt ka lõik 6.4 kõlblikkusaja kohta säilitamisel toatemperatuuril maksimaalselt kuni 25°C juures.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Pen-süstleid võib hoida toatemperatuuril (kuni 25°C) ühe maksimaalselt 10-päevase perioodi jooksul, valguse eest kaitstult. Selle perioodi lõpuks **tuleb** pen-süstlid **ära kasutada või ära visata**.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml pen-süstel (AutoClicks) sisaldab süstlit (tüüp I klaas) varbkolvi korgiga (bromobutüülist kummikorgiga), mis sisaldab 200 mg tsertolizumabpegooli. Nõelakate on stüreenbutadieenkummist, mis sisaldab loodusliku kummilateksi derivaati (vt lõik 4.4).

Pakendis on 2 pen-süstlit ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest, mitmikpakendis on 6 (3x2) pen-süstlit ja 6 (3x2) alkoholiga niisutatud lapikest; mitmikpakendis on 10 (5x2) pen-süstlit ja 10 (5x2) alkoholiga niisutatud lapikest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ülevaatliku juhendi Cimzia pen-süstli ettevalmistamiseks ja manustamiseks leiate pakendi infolehest. Ravim on ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/544/005

EU/1/09/544/006

EU/1/09/544/007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.10.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16.05.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu/>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cimzia 200 mg süstelahus annusti kolbampullis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks annusti kolbampull sisaldab 200 mg/ml tsertolizumabpegooli.

Tsertolizumabpegool on rekombinantse humaniseeritud antikeha Fab-fragment tuumorinekroosifaktor-alfa (TNF- α) vastu, mis on toodetud *Escherichia coli* rakkudes ja konjugeeritud polüetüleenglükooliga (PEG).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Lahus on selge kuni opalestseeruv ja värvitu kuni kollane. Lahuse pH on ligikaudu 4,7.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Cimzia kombinatsioonis metotreksaadiga (MTX) on näidustatud:

- mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi (RA) raviks täiskasvanud patsientidel juhul, kui ravivastus haigust modifitseerivatele antireumaatilistele ravimitele (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD), kaasa arvatud MTX, on olnud ebapiisav. Cimzia't võib kasutada monoterapiana MTX-i talumatuse puhul või juhul, kui MTX-ravi jätkamine ei ole võimalik.
- raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi (RA) raviks täiskasvanud patsientidel, keda ei ole eelnevalt MTX-iga või teiste DMARD-idega ravitud.

MTX-iga kombinatsioonis pidurdab Cimzia liigeskahjustuse radiograafilist progressiooni ja parandab liigesefunktsiooni.

Aksiaalne spondüloartriit

Cimzia on näidustatud raske aktiivse aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel, mis hõlmab:

Anküloseeriv spondüliit (AS) (tuntud kui radiograafiline aksiaalne spondüloartriit)

Raske aktiivse anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud, kellel on olnud ebapiisav ravivastus või esineb talumatus mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) suhtes.

Aksiaalne spondüloartriit ilma AS radiograafilise leiuta (tuntud kui mitteradiograafiline aksiaalne spondüloartriit)

Raske aktiivse aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud AS radiograafilise leiuta, kuid objektiivsete põletikunäitajate tõus C-reaktiivse valguga ja/või magnetresonantskujutise (MRI) alusel, kellel on olnud ebapiisav ravivastus või esineb talumatus MSPVA-de suhtes.

Psoriaatiline artriit

Cimzia kombinatsioonis MTX-iga on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidel juhul, kui ravivastus eelmistele DMARD-idele on olnud ebapiisav.

Cimzia't võib kasutada monoterapiiana metotreksaadi talumatuse puhul või juhul, kui metotreksaatravi jätkamine ei ole võimalik.

Naastuline psoriaas

Cimzia on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel, kes on süsteemse ravi kandidaadid.

Lisainformatsiooni vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ning jälgima eriarst, kellel on vastav kogemus diagnoosimise ja Cimzia näidustuste ravis. Cimzia-ravi saavatele patsientidele tuleb anda spetsiaalne meeldetuletuskaart.

Annustamine

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, aksiaalne spondüloartriit, naastuline psoriaas.

Algannus

Soovitav Cimzia algannus täiskasvanud patsientidel on 400 mg (manustatuna kahe 200 mg nahaaluse süstena) nädalatel 0, 2 ja 4. Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi puhul peab ravi MTX-ga vajadusel jätkama koos Cimzia'ga.

Säilitusannus

Reumatoidartriit

Pärast algannust on soovitatav Cimzia säilitusannus reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel 200 mg iga 2 nädala järel. Kui ravivastus on saavutatud, võib kaaluda ravi alternatiivse säilitusannusega 400 mg iga 4 nädala järel. Ravi MTX-ga peab vajadusel jätkama koos Cimzia'ga.

Aksiaalne spondüloartriit

Pärast algannust on soovitatav Cimzia säilitusannus aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsientidel 200 mg iga 2 nädala järel või 400 mg iga 4 nädala järel. Pärast vähemalt ühe aastast ravi Cimzia'ga võib püsiva remissiooniga patsientidel kaaluda vähendatud säilitusannuse 200 mg iga 4 nädala järel kasutamist (vt lõik 5.1).

Psoriaatiline artriit

Pärast algannust on soovitatav Cimzia säilitusannus psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel 200 mg iga 2 nädala järel. Kui ravivastus on saavutatud, võib kaaluda ravi alternatiivse säilitusannusega 400 mg iga 4 nädala järel. Ravi MTX-ga peab vajadusel jätkama koos Cimzia'ga.

Teadagi on, et ravivastus saavutatakse ülaltoodud näidustuste puhul tavaliselt 12-nädalase ravi jooksul. Patsientidel, kellel pole ilmnenud pärast 12-nädalast ravi paranemist, tuleb hoolega hinnata ravi jätkamise vajalikkust.

Naastuline psoriaas

Pärast algannust on Cimzia säilitusannus naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidele 200 mg iga 2 nädala järel. Ebapiisava ravivastusega patsientide puhul võib kaaluda annuse 400 mg iga 2 nädala järel kasutamist (vt lõik 5.1).

Naastulise psoriaasiga täiskasvanute kohta kättesaadavate andmete kohaselt saavutatakse kliiniline ravivastus tavaliselt 16 ravinädala jooksul. Patsientide puhul, kellel ei ole esimese 16 ravinädala jooksul ravi kasulikkuse kohta tõendeid, tuleb ravi edasist jätkamist hoolikalt kaaluda. Mõnel algselt

osalise ravivastuse saavutanud patsiendil võib pärast 16 nädalat seisund ravi jätkamisel edaspidi paraneda.

Unustatud annus

Patsientidele, kes on unustanud ravimit manustada, tuleb soovitada Cimzia't manustada koheselt kui see neile meenub ning seejärel jätkata määratud annusega.

Patsientide erirühmad

Lapsed ja noorukid (< 18-aastased)

Cimzia ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel pole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad patsiendid (≥ 65-aastased)

Annuse kohaldamine ei ole vajalik. Patsientide populatsioonis ei ole leitud farmakokineetika seost vanusega (vt lõik 5.2).

Neeru- ja maksakahjustus

Cimzia toimeid nendel patsientidel ei ole uuritud. Soovituslikke annuseid ei ole võimalik anda (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Kogu annusti kolbampulli sisu (1 ml) tuleb manustada ainult subkutaanse süstena, kasutades elektromehaanilist süsteseadet „ava“. Sobivad süstekohad on reis või kõht.

Cimzia süstelahus annusti kolbampullis on ühekordseks kasutamiseks koos elektromehaanilise süsteseadmega, mille nimi on „ava“. Pärast nõuetekohast süstimistehnika koolitust võivad patsiendid end ise süstida, kasutades elektromehaanilist süsteseadet „ava“ koos ühekordse annusti kolbampulliga, kui nende arst otsustab, et see on sobilik ning vajadusel tehakse meditsiiniline järelkontroll. Arst peab patsiendiga arutama, milline süstevahendi tüüp on kõige sobilikum.

Süsteseadme „ava“ esialgne variant ei võimalda iga 2 nädala järel 400 mg säilitusannuse manustamist (naastuline psoriaas) ega iga 4 järel vähendatud säilitusannuse 200 mg manustamist (aksiaalne spondüloartriit); selliseid säilitusannuseid saavate patsientide jaoks tuleb arstil valida süsteseadme „ava“ variant „ava Connect“ või muud sobivad müügipakendid.

Manustamisel tuleb järgida pakendi infolehe lõpus toodud kasutusjuhiseid ning elektromehaanilise süsteseadmega „ava“ kaasasolevat kasutusjuhist.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või teised rasked infektsioonid, nagu sepsis või oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).

Mõõdukas kuni raske südamepuudulikkus (NYHA III/IV klass) (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number täpselt dokumenteerida.

Infektsioonid

Cimzia-ravi eelselt, selle ajal ja pärast ravi tuleb patsiente tähelepanelikult jälgida infektsiooni (k.a tuberkuloosi) tunnuste osas. Kuna tsertolizumabpeegooli eliminatsioon võib aega võtta kuni 5 kuud tuleb patsienti jälgida kogu selle perioodi vältel (vt lõik 4.3).

Kliiniliselt olulise ägeda infektsiooniga (nii kroonilise kui ka lokaalsega) patsientidel ei tohi Cimzia-ravi alustada enne, kui kontroll infektsiooni üle on saavutatud (vt lõik 4.3).

Hoolikalt tuleb jälgida patsiente, kellel tekib Cimzia-ravi ajal uus infektsioon. Uue raske infektsiooni tekkides tuleb Cimzia manustamine katkestada, kuni saavutatakse kontroll infektsiooni üle. Ettevaatusega tuleb suhtuda Cimzia kasutamisse patsiendil, kellel on olnud anamneesis korduvaid või oportunistlikke infektsioone või infektsioonide teket soodustavaid seisundeid, kaasaarvatud samaaegne immunosupressiivsete ravimite tarvitamine.

Reumatoidartriidiga patsientidel ei pruugi haiguse või kaasneva ravi tõttu tekkida infektsioonile tüüpilisi sümptome, sh palavikku. Seetõttu on infektsioonide õigeaegseks diagnoosimiseks ja ravi alustamiseks äärmiselt oluline jälgida patsienti kõikide infektsiooni varaste sümptomite tekke suhtes, seda eelkõige raskete infektsioonide varajaste atüüpiliste kliiniliste avaldumisvormide suhtes.

Cimzia't saanud patsientidel on täheldatud raskeid infektsioone, k.a sepsist ja tuberkuloosi (sealhulgas miliaarset, dissemineerunud ja ekstrapulmonaarset vormi) ning teisi oportunistlikke infektsioone (nt histoplasmoosi, nokardioosi, kandidiaasi). Mõned juhud on lõppenud surmaga.

Tuberkuloos

Enne Cimzia-ravi alustamist tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui ka inaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes. Uurimine peab sisaldama patsiendi üksikasjalikku anamneesi, sealhulgas küsimusi põetud tuberkuloosi ja varasemate võimalike kokkupuudete kohta aktiivse tuberkuloosiga haigetega, ning andmeid eelneva ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõikidele patsientidele tuleb teha sõeluuringud, st naha tuberkuliinitest ja rindkere röntgenülesvõte (arvestades kohalikke kehtivaid soovitusi). Nende uuringute läbimine on vaja kanda patsiendi spetsiaalsele meeldetuletuskaardile. Tuleb meeles pidada, et tuberkuliinistest vastus võib olla valenegatiivne, eriti patsientidel, kes on raskelt haiged või immuunpuudulikkusega.

Cimzia-ravi ei tohi alustada/ jätkata, kui on diagnoositud aktiivne tuberkuloos enne ravi alustamist või ravi ajal (vt lõik 4.3).

Kui on diagnoositud mitteaktiivne (latentne) tuberkuloos, peab arst konsulteerima ekspertidega. Kõigil allpool kirjeldatud juhtudel tuleb väga hoolikalt kaaluda Cimzia-ravist tuleneva kasu/kahju suhet.

Kui latentne tuberkuloos on diagnoositud, tuleb enne Cimzia-ravi alustada sobiva tuberkuloosivastase raviga, mis on kooskõlas kohalike soovitustega.

Tuberkuloosivastast ravi tuleb kaaluda enne Cimzia-ravi patsientidel, kellel on anamneesis latentne või aktiivne tuberkuloos, kellel ei ole kinnitust adekvaatse ravi kohta ja kellel on vaatamata negatiivsele tuberkuliinistestile tuberkuloosi haigestumise olulisi riskifaktoreid. Latentse tuberkuloosi kahtlusel tuleb enne Cimzia-ravi alustamist teha tuberkuliinistest, sõltumata BCG vaktsinatsioonist.

TNF-antagonistidega (k.a Cimzia) ravi saavatel patsientidel on esinenud aktiivset tuberkuloosi, vaatamata eelnevale või kaasnevale profülaktilisele ravile tuberkuloosi suhtes. Mõnedel edukalt ravitud aktiivse tuberkuloosiga patsientidel on Cimzia-ravi ajal tuberkuloos uuesti aktiveerunud.

Patsientidele tuleb selgitada, et nad peaksid nõu arstiga, kui Cimzia-ravi ajal või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad sümptomid (nt püsiv köha, kõhnumine/kaalulangus, subfebrilne palavik, loidus).

Hepatiit B viiruse (HBV) reaktivatsioon

Hepatiit B reaktivatsiooni on esinenud patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad (st pinnaantigeen-positiivne) ja saavad TNF-antagoniste, sh tsertolizumabpegooli. Mõnedel juhtudel on see lõppenud surmaga.

Enne ravi alustamist Cimzia'ga tuleb patsiente kontrollida HBV infektsiooni suhtes. HBV positiivsete patsientide osas on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravi kogemust omava arstiga.

Cimzia-ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb kogu ravi jooksul ning mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist hoolikalt jälgida aktiivse B-hepatiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Puuduvad piisavad andmed HBV reaktivatsiooni vältimiseks samaaegselt viirusevastast ravi ja ravi TNF-antagonistiga saavate HBV kandjatest patsientide ravimise kohta. Patsientidel, kellel areneb HBV reaktivatsioon, tuleb Cimzia-ravi katkestada ja alustada tõhusat viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfo proliferatiivsed haigused

TNF-antagonistide võimalik roll pahaloomuliste kasvaja tekkes ei ole teada. Ettevaatus on vajalik, kui ravi TNF-antagonistidega kaalutakse eelneva pahaloomulise kasvaja anamneesiga patsientidel ja ravi jätkamisel pahaloomulisse kasvajasse haigestunud patsientidel.

TNF-antagonistidega ravitud patsientidel ei saa lümfoomide, leukeemia või teiste pahaloomuliste kasvaja tekke võimalikku riski välistada.

Kliinilistes uuringutes Cimzia ja teiste TNF-antagonistidega täheldati ravimit saanud patsientide grupis sagedamini lümfoomide ja teiste pahaloomuliste kasvaja juhte kui platseebo kontrollgrupis (vt lõik 4.8). Turuletulekujärgselt on teatatud leukeemia juhtudest patsientidel, keda on ravitud TNF-antagonistidega. Riski hindamine on keerulisem ka seetõttu, et reumatoidartriidiga patsientidel kaasneb pikaajase, kõrge aktiivsusega põletikulise haigusega seotud lümfoomi ja leukeemia taustarisk.

Uuringuid ei ole tehtud patsientidega, kellel on anamneesis pahaloomuline kasvaja või see on arenenud Cimzia'ga ravi ajal ja kes ravi jätkavad.

Nahakasvaja

TNF-antagonistidega, sh tsertolizumabpegooriga (vt lõik 4.8), ravitud patsientidel on teatatud melanoomi ja merkelirakk-kartsinoomi juhtudest. Seetõttu soovitatakse perioodilist naha seisundi jälgimist, eriti nahavähi riskiga patsientidele.

Kasvaja lastel

Turuletulekujärgselt on teatatud pahaloomulistest kasvajatest (mõned neist on surmaga lõppenud) lastel, noorukitel ja noortel täiskasvanutel (kuni 22-aastastel), kes on saanud ravi TNF-antagonistidega (ravi alustati ≤ 18-aastastel). Ligikaudu pooled teatatud juhtudest olid lümfoomid. Ülejäänud juhud olid erinevad pahaloomulised kasvaja, sh harvaesinevad pahaloomulised kasvaja, mida harilikult seostatakse immunosupressiooniga. Pahaloomuliste kasvaja tekkimise riski ei saa välistada lastel ja noorukitel, keda ravitakse TNF-antagonistidega.

Turuletulekujärgselt on harva teatatud TNF-antagonistidega ravitud patsientidel hepatospleenilist T-rakklümfoomi (HSTCL *hepatosplenic T-cell lymphoma*). See harvaesinev T-rakklümfoom kulgeb väga agressiivselt ja on harilikult letaalse lõpuga. Enamus teatatud juhtudest TNF-antagonistidega esinesid Crohn'i tõvega või haavandilise koliidiga noorukitel või noortel täiskasvanutel meestel. Peaaegu kõik need patsiendid on saanud immunosupressant-ravi asatiopriini ja/või 6-merkaptopuriiniga koos TNF-antagonistidega enne diagnoosi saamist või diagnoosimise alguses. Hepatospleenilise T-rakklümfoomi tekke võimalust Cimzia-ravi saavatel patsientidel ei saa välistada.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)

Varajase faasi kliinilises uuringus (hinnati teist TNF-antagonisti – infliksimabi toimet mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel) anti teada, et kontrollrühmaga võrreldes esines infliksimab-ravi saanud patsientidel rohkem pahaloomulisi kasvaja (enamasti kopsu- ning pea- ja kaelapiirkonna kasvaja). Kõik patsiendid olid palju suitsetanud. Ettevaatus on vajalik, kui kasutatakse TNF-antagonistidega ravi obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel, samuti suitsetamise tõttu suurenenud pahaloomulise kasvaja riskiga patsientidel.

Südame paispuudulikkus

Mööduka või raske südamepuudulikkuse korral on Cimzia vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Teise TNF-antagonistiga tehtud kliinilises uuringus on täheldatud südame paispuudulikkuse süvenemist ning sellest tulenevat suuremat suremust. Ka Cimzia't saavatel reumatoidartriidiga patsientidel on kirjeldatud südame paispuudulikkuse süvenemist. Kerge südamepuudulikkusega patsientidel (NYHA I/II klass) tuleb Cimzia't kasutada ettevaatusega. Südame paispuudulikkuse nähtude tekkimisel või süvenemisel tuleb Cimzia-ravi katkestada.

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistidega on harva seostatud pantsütopeenia, sh aplastilise aneemia teket. Cimzia puhul on teatatud hematoloogilistest kõrvaltoimetest, sh kliiniliselt olulisest tsütopeeniast: leukopeenia, pantsütopeenia, trombotsütopeenia (vt lõik 4.8). Kõikidele Cimzia't saavatele patsientidele tuleb soovitada, et nad pöörduksid viivitamatult arsti poole, kui neil ilmnevad vereloomme haigusseisundeile või infektsioonile viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, veritsus, kahvatus). Tõendatud oluliste hematoloogiliste kõrvalkallete korral tuleb kaaluda Cimzia-ravi katkestamist.

Neuroloogilised reaktsioonid

Harva on TNF-antagonistide kasutamist seostatud demüeliniseeriva haiguse (sh *sclerosis multiplex*'i) kliinilise ja/või radiograafilise leiu ägenemisega. Hoolikalt peab kaaluma TNF-antagonistide kasu/riski suhet enne Cimzia-ravi määramist patsientidele, kellel on varasemast teada või hiljuti avaldunud kesknärvisüsteemi demüeliniseeriv haigus. Cimzia-ravi saavatel patsientidel on harvadel juhtudel kirjeldatud neuroloogilisi kahjustusi, sealhulgas krampide teket, neuriiti ja perifeerset neuropaatiat.

Ülitundlikkus

Cimzia manustamise järel on harva kirjeldatud sellega seostuvaid raskeid ülitundlikkusreaktsioone. Mõned neist reaktsioonidest on tekkinud pärast Cimzia esmakordset manustamist. Kui rasked reaktsioonid ilmnevad, tuleb Cimzia manustamine koheselt lõpetada ning alustada sobivat ravi.

Piiratud andmed on Cimzia kasutamise kohta patsientidel, kellel on olnud raske ülitundlikkus mõne teise TNF-antagonisti suhtes. Seetõttu tuleb neil juhtudel olla ettevaatlik.

Ülitundlikkus lateksi suhtes

Cimzia annusti kolbampulli eemaldatava korgi sees olev nõelakate sisaldab loodusliku kummilateksi derivaati (vt lõik 6.5). Loodusliku kummilateksiga kokkupuutumine võib põhjustada lateksi suhtes tundlikel isikutel raskeid allergilisi reaktsioone. Cimzia annusti kolbampulli eemaldatavas nõelakattes ei ole antigeenset lateksvalku seni avastatud. Siiski ei saa lateksile tundlikel inimestel täielikult välistada ülitundlikkusreaktsioonide võimalikku ohtu.

Immunosupressioon

Kuna tuumorinekroosifaktor (TNF) vahendab põletikku ja moduleerib raku immuunvastuseid, siis on võimalik, et TNF-antagonistid (sh Cimzia) põhjustavad immunosupressiooni, mis kahjustab peremehe kaitset põletike ja pahaloomuliste kasvajate suhtes.

Autoimmuunsus

Cimzia-ravi võib põhjustada tuumavastaste antikehade (ANA) teket ja aeg-ajalt ka luupuse-sarnase sündroomi teket (vt lõik 4.8). Ei ole teada Cimzia pikaajalise ravi mõju autoimmuunhaiguste tekkele. Kui patsiendil tekivad luupuse-sarnasele sündroomile viitavad sümptomid, tuleb Cimzia-ravi katkestada. Cimzia't ei ole spetsiifiliselt uuritud luupuse haigete populatsioonis (vt lõik 4.8).

Vaktsineerimine

Cimzia'ga ravi saavaid patsiente võib vaktsineerida, välja arvatud elusvaktsiinidega. Puuduvad andmed Cimzia't saanud patsientide reaktsioonidest kaitsepookimistele elusvaktsiinidega või elusvaktsiinidest lähtunud teisest infektsioonide kohta. Cimzia-ravi ajal ei tohi elusvaktsiine manustada.

Cimzia'ga ravi ajal samaaegselt manustatud pneumokoki polüsahhariidvaktsiini ja gripivaktsiini manustamisel reumatoidartriidiga patsientidel platseebokontrolliga kliinilises uuringus ei täheldatud

antikeha vastuse osas erinevust Cimzia ja platseebo grupis. Patsientidel, kes said koos Cimzia't ja metotreksaati, oli madalam humoraalne vastus võrreldes patsientidega, kes said ainult Cimzia't. Selle nähtuse kliiniline olulisus ei ole teada.

Teiste bioloogiliste ravimite samaaegne kasutamine

Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud anakinra (interleukiin-1 antagonist) või abatasepti (CD28 modulaator) ja teise TNF-antagonisti etanertsepti samaaegsel kasutamisel tekkinud raskeid infektsioone ja neutropeeniat. Samas ei ilmnenud täiendavat kasu võrreldes TNF-antagonisti monoterapiaga. Teise TNF-antagonisti kombineerimisel anakinra või abataseptiga ilmnenud kõrvaltoimete iseloomu tõttu võib samasugune toksilisus ilmnedagi anakinra või abatasepti ja teiste TNF-antagonistide kooskasutamisel. Seetõttu ei soovitata tsertolizumabpegooli ja anakinrat või abatasepti omavahel kombineerida (vt lõik 4.5).

Kirurgia

On vähe ohutusalast kogemust kirurgiliste patsientidega, kes saavad Cimzia-ravi. Kirurgilise protseduuri planeerimisel tuleb arvestada tsertolizumabpegooli 14-päevase poolväärtusajaga. Patsienti, kes vajab kirurgilist ravi Cimzia-ravi ajal tuleb hoolikalt jälgida põletike suhtes ning vajadusel võtta kasutusele sobivad meetmed.

Aktiveeritud partsiaalse tromboplastiini aja (aPTT) test

Cimzia'ga ravitud patsientidel on leitud teatud koagulatsioonitestide tulemuste muutumist. Cimzia võib põhjustada kõrgeenenud aPTT testi tulemusi patsientidel, kellel ei ole koagulatsioonihäireid. Toimet on leitud *Diagnostica Stago PTT-Lupus Anticoagulant (LA)* testis ja *Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) Automate* testis ning *Instrumentation Laboratories HemosIL APTT-SP liquid* ja *HemosIL lyophilized silica* testis. Teised aPTT testid võivad samuti olla mõjutatud. Ei ole andmeid, et Cimzia mõjutaks koagulatsiooni *in vivo*. Pärast Cimzia manustamist tuleb koagulatsioonitesti kõrvalkaldeid interpreteerida ettevaatusega. Reaktsioone trombiini aja (TT) ja protrombiini aja (PT) testidega ei ole leitud.

Eakad patsiendid

Kliinilistes uuringutes avaldus üle 65-aastastel võrreldes noorematega oluliselt kõrgem infektsiooni esinemise tase, kuigi kogemused on piiratud. Ettevaatus on vajalik eakate patsientide ravimisel ja erilist tähelepanu on vaja pöörata infektsiooniohule.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Populatsiooni farmakokineetilisest uuringust järeldub, et samaaegne ravi metotreksaadi, kortikosteroidide, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (NSAID) ja analgeetikumidega ei mõjuta tsertolizumabpegooli farmakokineetikat.

Tsertolizumabpegooli ja anakinrat või abatasepti omavahel kombineerida ei soovitata (vt lõik 4.4).

Tsertolizumabpegooli ja metotreksaadi koos manustamine ei mõjutanud oluliselt metotreksaadi farmakokineetikat. Uuringute võrdlemisel oli tsertolizumabpegooli farmakokineetika sarnane tervetel inimestel täheldatuga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimeliste naiste puhul tuleb kaaluda piisavate rasestumisvastaste vahendite kasutamist. Rasestuda soovivatel naistel tuleb hinnata ravi Cimzia'ga jätkamise kliinilist vajalikkust. Kui otsustatakse Cimzia enne rasestumist organismist eemaldada, tuleb rasestumisvastaste vahendite kasutamist jätkata 5 kuu jooksul pärast viimast Cimzia annust (vt lõik 5.2).

Rasedus

Andmed inimeste kohta

Suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1500 raseduse esimesel trimestril Cimzia'ga kokku puutunud raseda andmed), mis on prospektiivselt teatatud ja teadaolevate tulemustega raseduste kohta näitavad, et Cimzia kasutamisel ei esine väärarenguid ega kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Andmete kogumine jätkub ravimiohutuse järelevalve juhtude teatiste ja raseduste registri põhjal.

Raseduste registris (uuring OTIS) oli oluliste sünnidefektide esinemissagedus elusalt sündinud vastsündinutel Cimzia'ga vähemalt esimesel trimestril ravitud naistel 15/132 (11,4%) ning naistel, kellel olid haiguse tõttu samad näidustused, kuid keda Cimzia'ga ei ravitud, 8/126 (6,3%) (suhteline risk 1,85; 95% CI 0,74 kuni 4,60). Sarnast seost täheldati ka Cimzia'ga ravitud naiste võrdlemisel naistega, kellel ei olnud Cimzia heakskiidetud näidustustele vastavat haigust (osakaal 10/126 [7,9%] ja suhteline risk 1,65; 95% CI 0,75 kuni 3,64). Suundumusi oluliste või kergete defektide esinemises ei tuvastatud.

Cimzia'ga ravitud rühmal ei olnud selgeid erinevusi iseeneslike abortide, tõsiste või oportunistlike infektsioonide, hospitaliseerimiste ega vaktsiini kõrvaltoimete esinemises võrreldes mõlema võrdlusrühmaga, jälgides lapsi kuni 5 aasta vanuseni.

Cimzia rühmas surnult sündi ega raseduse katkemisi ei esinenud, kuid ravimata haigusega rühmas esines 2 surnult sündi ja 3 raseduse katkestamist. Andmete tõlgendamist võisid mõjutada uuringu meetoodika piirangud, sealhulgas valimi väiksus ja randomiseerimiseta ülesehitus.

Kliinilises uuringus, kus 21 naist kasutas raseduse ajal Cimzia't, olid tsertolizumabpegooli plasmakontsentratsioonid kontsentratsioonide vahemikus, mida täheldati mitterasedatel täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.2).

Kliinilises uuringus raviti 16 naist raseduse ajal tsertolizumabpegooliga (200 mg iga 2 nädala tagant või 400 mg iga 4 nädala tagant). 14 imikust, kellel mõõdeti sünnil tsertolizumabpegooli kontsentratsiooni vereplasmas, oli 13-l tsertolizumabpegooli kontsentratsioon vereplasmas määramispiirist väiksem; ühel korral oli see 0,042 µg/ml, kusjuures imiku/ema kontsentratsioonide suhe sünnil oli 0,09%. 4. ja 8. nädalal olid kontsentratsioonid kõigil imikutel määramispiirist väiksemad. Tsertolizumabpegooli väikeste kontsentratsioonide kliiniline tähtsus imikute puhul ei ole teada. Pärast raseduse ajal emale manustatud viimast Cimzia annust on soovitatav oodata vähemalt 5 kuud, enne kui manustada imikutele elusvaktsiini või nõrgestatud elusvaktsiini (nt BCG vaktsiin), välja arvatud juhul, kui imiku vaktsineerimisest saadav kasu on selgelt suurem, kui elusvaktsiini või nõrgestatud elusvaktsiini manustamisega kaasnev teoreetiline risk.

Andmed loomade kohta

Loomkatsetes, kus kasutati närilise *anti-rat* TNF- α , ei ilmnenud kahjulikku toimet fertiilsusele või lootele. Siiski ei ole loomkatsete tulemused piisavad, et otsustada ravimi toime üle reproduktioonile (vt lõik 5.3). Raseduse ajal kasutatuna võib Cimzia mõjutada vastsündinu normaalset immuunvastust TNF- α inhibeerimise tõttu.

Mittekliiniliste uuringute andmetel on tsertolizumabpegooli Fab fragmendi homoloogi (mitte Fc regioon) tungimine läbi platsentaarbarjääri väike või tühine (vt lõik 5.3).

Cimzia't tuleb kasutada raseduse ajal ainult kliinilisel vajadusel. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Imetamine

Cimzia't võib kasutada imetamise ajal.

Kliinilises uuringus 17 imetava emaga, keda raviti Cimzia'ga, täheldati minimaalset tsertolizumabpegooli ülekannet plasmast rinnapiima. Ema annusest 24-tunnise perioodi jooksul imikuni jõudev tsertolizumabpegooli osakaal oli hinnanguliselt 0,04...0,30%. Lisaks, kuna tsertolizumabpegool on valk, mis pärast suukaudset manustamist seedetraktis laguneb, on imetataval lapsel selle absoluutne biosaadavus eeldatavasti väga väike.

Fertiilsus

Mõju spermatooside liikumisvõimele ja arvu vähenemise tendentsi isastel närilistel on täheldatud ilma selge mõjuta fertiilsusele (vt lõik 5.3).

Kliinilises uuringus hindamaks tsertolizumabpegooli toimet sperma kvaliteedile randomiseeriti 20 meessoost tervet isikut, kellele manustati ühekordse nahaaluse süstena 400 mg tsertolizumabpegooli või platseebot. 14-nädalase jälgimisperioodi jooksul ei täheldatud tsertolizumabpegooli toimet sperma kvaliteedile võrrelduna platseeboga.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Cimzia'l võib olla kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Cimzia manustamisel võib esineda peeringlust (sh vertiigo, nägemishäired ja väsimus) (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Reumatoidartriit

Cimzia toimet uuriti kontrollitud ja avatud uuringus 4049 reumatoidartriidiga patsiendil kuni 92 kuud. Platseebokontrolliga uuringutes oli Cimzia't saavate patsientide raviaeg ligikaudu 4 korda pikem kui platseeborühmas. See erinevus on peamiselt tingitud platseebot saavate patsientide varasemast uuringu katkestamisest. Lisaks oli uuringutes RA-I ja RA-II mittereageerijatel kohustus uuring 16. nädalal katkestada, neist patsientidest enamus sai platseebot.

Kõrvaltoimete tõttu uuringu katkestanud patsientide hulk kontrollitud uuringutes oli 4,4% Cimzia rühmas ja 2,7% platseebo rühmas.

Platseebokontrolliga reumatoidartriidi uuringutes kuulusid kõige sagedasemad kõrvaltoimed organsüsteemi klasside "Infektsioonid ja infestatsioonid" (14,4% Cimzia ja 8,0% platseebo rühmas), "Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid" rühma (8,8% Cimzia ja 7,4% platseebo rühmas) ja „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“ rühma (7,0% Cimzia ja 2,4% platseebo rühmas).

Aksiaalne spondüloartriit

Cimzia't uuriti algselt 325-l aktiivse aksiaalse spondüloartriidiga (kaasa arvatud anküloseeriv spondüliit ja mitteradiograafiline aksiaalne spondüloartriit) patsiendil AS001 kliinilises uuringus kuni 4 aasta jooksul 24-nädalases platseebokontrolliga faasis, millele järgnes 24-nädalane pime-annuse periood ja 156-nädalane avatud raviperiood. Cimzia't uuriti seejärel ka 317 mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidiga patsiendil platseebokontrolliga uuringus 52 nädala jooksul (AS0006). Cimzia kasutamist aksiaalse spondüloartriidiga (sealhulgas anküloseeriva spondüliidiga ja mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidiga) patsientidel uuriti ka kuni 96 nädalat kestnud kliinilises uuringus, mis koosnes 48-nädalasest avatud sissejuhatavast perioodist (N = 736) ja sellele järgnenud 48-nädalasest platseebokontrolliga perioodist (N = 313) püsiva remissiooniga patsientidel (C-OPTIMISE). Cimzia kasutamist uuriti ka 96-nädalases avatud uuringus aksiaalse spondüloartriidiga 89 patsiendil, kellel oli esinenud diagnoositud eesmise uveiidi ägenemisi. Kõigis 4 uuringus oli nende patsientide ohutusprofiil samasugune reumatoidartriidiga ja Cimzia varasema kasutuskogemusega patsientide ohutusprofiiliga.

Psoriaatiline artriit

Cimzia't uuriti 409-l psoriaatilise artriidiga patsiendil PsA001 kliinilises uuringus kuni 4 aasta jooksul 24-nädalases platseebokontrolliga faasis, millele järgnes 24-nädalane pime-annuse periood ja 168-nädalane avatud raviperiood. Ohutusprofiil Cimzia-ravi saanud psoriaatilise artriidiga patsientide puhul oli samasugune ohutusprofiiliga reumatoidartriidiga patsientidel ja Cimzia varasema kasutuskogemusega.

Naastuline psoriaas

Cimzia kasutamist 1112 naastulise psoriaasiga patsiendil uuriti kuni 3 aastat kestnud kontrollrühmaga ja avatud uuringutes. III faasi programmis järgnes algse ravi ja säilitusravi perioodidele 96-nädalane

avatud raviperiood (vt lõik 5.1). Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel ja Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel olid üldjuhul sarnase pikaajalise ohutusprofiiliga ja vastavuses Cimzia'ga omandatud varasemate kogemustega.

Kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes oli kuni 16. nädalani tõsiste kõrvaltoimetega patsientide osakaal Cimzia kasutamisel 3,5% ja platseebo kasutamisel 3,7%.

Kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes kõrvaltoimete tõttu ravi lõpetanud patsientide osakaal oli Cimzia'ga ravitud patsientidel 1,5% ja platseeboga ravitud patsientidel 1,4%.

Kõige sagedamad kuni 16. nädalani esinenud kõrvaltoimed kuulusid organsüsteemi klassidesse „Infektsioonid ja infestatsioonid“, mida esines 6,1%-l Cimzia't ja 7%-l platseebot kasutanud patsientidest, „Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid“, mida esines 4,1%-l Cimzia't ja 2,3%-l platseebot kasutanud patsientidest, ning „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“, mida esines 3,5%-l Cimzia't ja 2,8%-l platseebot kasutanud patsientidest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool tabelis 1 on esinemissageduse ja organsüsteemi klasside järgi loetletud eelkõige platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes esinenud ja turuletuleku järgselt teatatud kõrvaltoimed, mille seos Cimzia'ga on vähemalt võimalik. Sageduse kategooriad on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Bakteriaalsed infektsioonid (sh abstsess), viirusinfektsioonid (sh <i>herpes zoster</i> , papilloomiviirus, gripiviirus)
	Aeg-ajalt	Sepsis (sh multiorganpuudulikkus, septiline šokk), tuberkuloos (sh miliaarne, dissemineerunud ja kopsuväline), seeninfektsioonid (sh oportunistlikud)
Hea-, pahaloolumulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Aeg-ajalt	Vere- ja lümfisüsteemi kasvaja (sh lümfoom ja leukeemia), parenhümatoomide organite kasvaja, mitte-melanoomsed nahavähid, prekantseroossed seisundid (sh oraalne leukoplaakia, melanotsüütiline pigmendilaik), healoomulised kasvaja ja tsüstid (sh nahapapilloomid)
	Harv	Sooletakti kasvaja, melanoom
	Teadmata	Merkelirakk-kartsinoom*, Kaposi sarkoom
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Eosinofiilsed häired, leukopeenia (sh neutropeenid, lümfopeenid)
	Aeg-ajalt	Aneemia, lümfadenopaatia, trombotsütopeenid, trombotsütoos
	Harv	Pantsütopeenid, splenomegalia, erütrotsütoos, valgete vereliblede morfoloogia kõrvalekalde
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Vaskuliidid, erütematoosluupus, ravimhüpersensitiivsus (sh anafülaktiline šokk), allergilised häired, positiivsed autoantikehad
	Harv	Angioneurootiline ödeem, sarkoidoos, seerumtõbi, pannikuliit (sh nodoosne erüteem), dermatomüosiidi sümptomite halvenemine**
Endokriinsüsteemi häired	Harv	Kilpnäärme talitluse häired
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Elektrolüütide tasakaalu häired, düslipideemia, söögiisu häired, kaalumuutused
	Harv	Hemosideroos

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Ärevus ja meeleoluhäired (sh sellega seotud sümptomid)
	Harv	Suitsiidkatsed, deliirium, vaimsed häired
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu (sh migreen), sensoorsed häired
	Aeg-ajalt	Perifeerne neuropaatia, peeringlus, treemor
	Harv	Krambid, kraniaalnärvi põletik, koordinatsiooni ja tasakaalu häired
	Teadmata	<i>Sclerosis multiplex*</i> , Guillain-Barré sündroom*
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemishäired (sh hägune nägemine), silma- ja silmalaugude põletikud, pisaravoolu häired
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Tinnitus, vertiigo
Südame häired	Aeg-ajalt	Kardiomiopaatiaid (sh südamepuudulikkus), isheemilised koronaararterite häired, arütmiaid (sh kodade fibrillatsioon), palpitatsioonid
	Harv	Perikardiit, atrioventrikulaarne blokaad
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon
	Aeg-ajalt	Hemorraagia või veritsemine (lokalisatsioon määratlemata), hüperkoagulatsioon (sh tromboflebiit, kopsuemboolia), süngoop, ödeem (sh perifeerne, näo), ekhümoos (sh hematoom, petehhiad)
	Harv	Tserebrovaskulaarsed häired, arterioskleroos, Raynaud' sündroom, <i>livedo reticularis</i> , teleangiektasias
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Astma ja sellega seotud sümptomid, pleuraefusioon ja sellega seotud sümptomid, hingamisteede limaskestastursete ja põletik, köha
	Harv	Interstitsiaalne kopsuhaigus, pneumoniit
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus
	Aeg-ajalt	Astsiit, gastrointestinaalsed haavandid ja perforatsioon, gastrointestinaalse trakti põletik (lokalisatsioon määratlemata), stomatiit, düspepsia, kõhupuhitus, suu- ja kurgu kuivus
	Harv	Odünofaagia, hüpermotiilsus
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hepatiit (sh maksaensüümide taseme tõus)
	Aeg-ajalt	Hepatopaatia (sh tsirroos), kolestaas, vere bilirubiinitaseme tõus
	Harv	Kolelitiaas
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve
	Aeg-ajalt	Alopeetsia, psoriaasi (sh mädavillpsoriaas) ja sellega seotud seisundite tekkimine või halvenemine, dermatiit ja ekseem, higinäärmete häired, nahahaavandid, fotosensitiivsus, akne, naha värvuse muutused, naha kuivus, küünte ja küünevalli häired
	Harv	Naha ketendamine ja deskvamatsioon, bulloossed seisundid, juuste tekstuuri muutused, Stevens-Johnsoni sündroom**, multiformne erüteem**, lihhenoidsed reaktsioonid
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lihaste häired, vere kreatiinfosfokinaasi tõus
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Neerukahjustus, hematuuria, kusepõie ja kusejuha sümptomid

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
	Harv	Nefropaatia (sh nefriit)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Menstruaaltsükli häired ja emakaveritsus (sh amenorröa), rinnanäärme häired
	Harv	Seksuaalfunktsiooni häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Palavik, valu (lokalisatsioon määratlemata), asteenia, pruuritus (lokalisatsioon määratlemata), süstekoha reaktsioonid
	Aeg-ajalt	Külmavärinad, gripitaoline haigus, temperatuuritundlikkuse muutus, öine higistamine, kuumalained
	Harv	Fistul (kõik asukohad)
Uuringud	Aeg-ajalt	Vere alkaalse fosfataasi taseme tõus, pikenenud koagulatsiooniaeg
	Harv	Vere kushappe taseme tõus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt	Nahakahjustused, pikenenud paranemine

*Need kõrvaltoimeid on seostatud TNF-antagonistidega, kuid seos tsertolizumabpeegooliga on teadmata.

** Need nähud on olnud seotud TNF-antagonistide ravimirühmaga.

Järgnevaid kõrvaltoimeid on aeg-ajalt leitud Cimzia kasutamisel teistel näidustustel: gastrointestinaalne stenoos ja obstruktsioonid, üldine füüsilise tervise halvenemine, spontaanne abort ja azoospermia.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Kliinilistes uuringutes reumatoidartriidiga patsientidel oli uute infektsioonide esinemissagedus kõikidel Cimzia-ravi saanutel 1,03/patsient-aasta kohta ja platseebot saanutel 0,92/patsient-aasta kohta. Põhilised infektsioonid olid ülemiste hingamisteede infektsioonid, kuseteede infektsioonid ja alumiste hingamisteede infektsioonid ning herpes-viirusinfektsioonid (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Reumatoidartriidi platseebokontrolliga uuringutes oli Cimzia-ravi rühmas rohkem raskeid infektsioone, võrreldes platseebogrupiga (0,07/patsient-aasta kohta Cimzia grupis vs. 0,02/patsient-aasta kohta platseebogrupis). Kõige sagedasemad rasked infektsioonid olid pneumoonia, tuberkuloosnakkused. Esines ka tõsiseid infektsioone nagu invasiivsed oportunistlikud infektsioonid (nt pneumotsüstoos, fungaalne ösofagiit, nokardioos ja dissemineerunud *herpes zoster*). Ei ole andmeid infektsioonide suurenenud riski kohta jätkuva ekspositsiooni korral aja jooksul (vt lõik 4.4).

Uute infektsioonijuhtude esinemissagedus psoriaasi platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes oli kõigil Cimzia'ga ravitud patsientidel 1,37 juhtu patsiendiaasta kohta ja platseeboga ravitud patsientidel 1,59 juhtu patsiendiaasta kohta. Infektsioonideks olid eelkõige ülemiste hingamisteede infektsioonid ja viirusinfektsioonid (sealhulgas herpesinfektsioonid). Tõsiste infektsioonide esinemissagedus Cimzia'ga ravitud patsientidel oli 0,02 juhtu patsiendiaasta kohta. Platseeboga ravitud patsientidel tõsiseid infektsioone ei esinenud. Jätakuval kokkupuutel infektsioonide tekkeriski suurenemise kohta ravimi kasutamise jätkamisel aja jooksul tõendid puuduvad.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

Kliinilise uuringu käigus sai Cimzia-ravi 4049 patsienti (mis on 9277 patsient-aastat), kellel avastati 121 pahaloomulist kasvajat (sh 5 lümfoomi). Lümfoomi sagedus oli 0,05/100 patsient-aasta kohta ja melanoomi sagedus oli 0,08/100 patsient-aasta kohta Cimzia-ravi saanud reumatoidartriidiga uuritute seas (vt lõik 4.4). Teatatud on ühest lümfoomi juhust psoriaatilise artriidi III faasi kliinilises uuringus.

Cimzia kasutamisel psoriaasi kliinilistes uuringutes, milles raviti kokku 1112 patsienti kokku 2300 patsiendiaasta jooksul, esines 11 pahaloomulise kasvaja juhtu, välja arvatud mittemelanoomne nahavähk; neist ühel juhul tekkis lümfoom.

Autoimmuunsus

Reumatoidartriidi olulise tähtsusega uuringute alguses ANA negatiivsete patsientide seas muutus ANA Cimzia-ravi ajal positiivseks 16,7%, võrreldes 12,0% platseebogrupis. Uuringu alguses anti-dsDNA antikehade negatiivsete patsientide seas muutus anti-dsDNA positiivseks Cimzia-ravi ajal 2,2%, võrreldes 1,0% platseebogrupis. Nii platseebokontrolliga kui avatud reumatoidartriidi jätku-uuringutes teatati aeg-ajalt luupuslaadse sündroomi tekkest. Teatatud on teistest immuunvahendatud seisunditest, mille põhjuslik seos Cimzia'ga ei ole teada. Pikaajase Cimzia-ravi mõju autoimmuunsete haiguste tekkele ei ole teada.

Süstekoha reaktsioonid

Platseebokontrolliga reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes tekkisid 5,8%-l Cimzia'ga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioonid nagu erüteem, sügelemine, hematoom, valu, turse; platseeborühmas oli süstekoha reaktsioone 4,8%. Cimzia rühmas on teatatud süstekoha valust 1,5% patsientidest, kuid see ei saanud kordagi uuringu katkestamise põhjuseks.

Kreatiinfosfokinaasi tõusud

Kreatiinfosfokinaasi (CPK) tõusude sagedus oli üldjuhul kõrgem aksiaalse spondüloartriidiga patsientidel võrreldes reumatoidartriidiga patsientidega. Esinemissagedus tõusis nii platseeboga ravitud patsientidel (2,8% vs. 0,4% vastavalt aksiaalse spondüloartriidi ja reumatoidartriidi rühmas) kui ka Cimzia'ga ravitud patsientidel (4,7% vs. 0,8% vastavalt aksiaalse spondüloartriidi ja reumatoidartriidi rühmas). CPK tõusud aksiaalse spondüloartriidi uuringus olid enamasti kerged kuni mõõdukad, loomult mööduvad ja teadmata kliinilise tähtsusega ning ühelgi juhul ei olnud tulemuseks uuringu katkestamine.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Korduvalt manustati annuseid kuni 800 mg subkutaanselt ja 20 mg/kg intravenoosselt. Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete või kõrvalmõjude suhtes ning alustada kohe sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumorinekroosifaktor alfa (TNF-alfa) inhibiitorid, ATC kood: L04AB05

Toimemehhanism

Cimzia on suure afiinsusega inimese TNF- α suhtes ja seondub dissotsiatsioonikonstandiga 90 pM. TNF- α on põletiku võtmetsütokiin, millel on põletikureaktsioonis keskne roll. Cimzia neutraliseerib selektiivselt TNF- α (L929 hiire fibrosarkoomi tsütotoksilisuse uuringus *in vitro* oli inimese TNF- α pärssimise IC₉₀ 4 ng/ml), kuid ei neutraliseeri lümfotoksiin- α (TNF- β).

Cimzia'l on näidatud võimet neutraliseerida annusest sõltuval viisil membraaniga seotud ja lahustuvat inimese TNF- α 'd. Monotsüütide inkubatsioonil Cimzia'ga saadi lipopolüsahhariid(LPS)-indutseeritud TNF- α ja IL-1 β produktsiooni annusest sõltuv inhibitsioon inimese monotsüütides.

Cimzia ei sisalda kristalliseeruvat (Fc) regiooni, mis on olemas täielikus antikehas, ja seetõttu ta ei fikseeri kompleменти ega tekita antikehast-sõltuvat rakulist tsütotoksilisust *in vitro*. Inimese perifeersest verest saadud monotsüütide ja lümfotsüütide *in vitro* katsetes ei põhjusta ta apoptoosi ega ka neutrofiilide degranulatsiooni.

Kliiniline efektiivsus

Reumatoidartriit

Cimzia efektiivsus ja ohutus on kindlaks tehtud 2 randomiseeritud, platseebokontrolliga, topeltpimedas kliinilises uuringus ≥ 18 -aastastel aktiivse reumatoidartriidi diagnoosiga patsientidel (vastavalt Ameerika Reumatoloogia Kolledži (ACR) kriteeriumitele): RA-I (RAPID 1) ja RA-II (RAPID 2). Kõikidel patsientidel oli ≥ 9 turses ja valulikku liigest ja aktiivne RA oli diagnoositud vähemalt 6 kuud enne uuringu alustamist. Mõlemas uuringus manustati Cimzia subkutaanselt kombinatsioonis oralse MTX-ga stabiilsetes annustes vähemalt 10 mg nädalas (2 kuu jooksul) minimaalselt 6 kuu jooksul.

Cimzia efektiivsust ja ohutust hinnati DMARD-ravi mittesaanud aktiivse reumatoidartriidiga täiskasvanutel randomiseeritud, platseebokontrolliga, topeltpimedas kliinilises uuringus (C-EARLY). C-EARLY uuringu patsiendid olid ≥ 18 -aastased, neil oli ≥ 4 turses ja valulikku liigest ning mõõdukas kuni raske aktiivne progresseeruv RA oli diagnoositud 1 aasta jooksul enne uuringu alustamist (2010 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) klassifikatsiooni kriteeriumite järgi). Keskmine periood diagnoosist oli 2,9 kuud ning patsiendid ei olnud DMARD-ravi saanud (sh MTX). MTX ravi alustati nii Cimzia kui ka platseeborühmas 0. Nädalal (10 mg/nädalas); annus tiitriti maksimaalse talutava annuseni 8 nädalaga (lubatud annus minimaalselt 15 mg/nädalas, maksimaalselt 25 mg/nädalas) ning seda annust hoiti kogu uuringu vältel (MTX keskmine annus platseeborühmas ja Cimzia-rühmas peale 8 nädalat oli vastavalt 22,3 mg/nädalas ja 21,1 mg/ nädalas).

Tabel 2 Kliinilise uuringu kirjeldus

Uuringu number	Patsientide arv	Aktiivne annustamisrežiim	Uuringu eesmärgid
RA-I (52 nädalat)	982	400 mg (0., 2., 4. Nädal) koos MTX-ga 200 mg või 400 mg iga 2 nädala järel koos MTX-ga	Nähtude ja sümptomite ravi ning struktuursete kahjustuste inhibeerimise hindamine. Kaasnevad esmased lõpptulemid: ACR 20 24. Nädalal ja mTSS muutus algpunktist 52. Nädalani
RA-II (24 nädalat)	619	400 mg (0., 2., 4. Nädal) koos MTX-ga 200 mg või 400 mg iga 2 nädala järel	Nähtude ja sümptomite ravi ning struktuursete kahjustuste inhibeerimise hindamine. Esmane lõpptulem: ACR 20 24. Nädalal
C-EARLY (kuni 52 nädalat)	879	400 mg (0., 2., 4. Nädal) koos MTX-ga 200 mg iga 2 nädala järel koos MTX-ga	Nähtude ja sümptomite ravi ning struktuursete kahjustuste inhibeerimise hindamine DMARD-ravi varem mittesaanud patsientidel. Esmane lõpptulem: püsivas remissioonis* olevate patsientide proportsioon 52. Nädalal

mTSS: modifitseeritud Sharpi üldskoor

*Püsivat remissiooni 52. Nädalal defineeritakse kui DAS28[ESR] < 2,6 nii 40. nädalal kui ka 52. nädalal.

Nähud ja sümptomid

Uuringu RA-I ja RA-II tulemused olid võrreldavad ja on toodud tabelis 3. ACR 20 ja ACR 50 ravivastus oli patsientidel mõlemas uuringus 1. ja 2. nädala järel statistiliselt oluliselt suurem kui platseebo puhul. Ravivastus säilis kuni 52. nädalani (RA-I) ja 24. nädalani (RA-II). 783-st aktiivravi uuringusse RA-I randomiseeritud patsiendist sai 52 nädalat platseeboravi 508 patsienti ja nad võeti vastu avatud jätku-uuringusse. Kaks aastat kestnud avatud jätku-uuring viidi läbi 427 patsiendiga ja nad said kokku 148 nädalat Cimzia-ravi. Uuritud ACR 20 vastusmäär sel ajahetkel oli 91%. Pidurdumine (RA-I) DAS28 (ESR) skoori osas oli oluliselt märkimisväärne ($p < 0,001$) 52. nädalal (RA-I) ja 24. nädalal (RA-II) võrreldes platseeboga ja ravivastus säilis 2 aasta jooksul avatud jätku-uuringus RA-I.

Tabel 3 ACR ravivastus uuringutes RA-I ja RA-II

	Uuring RA-I Kombinatsioon metotreksaadiga (24 ja 52 nädalat)		Uuring RA-II Kombinatsioon metotreksaadiga (24 nädalat)	
Ravivastus	Platseebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX iga 2 nädala järel N=393	Platseebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX iga 2 nädala järel N=246
ACR 20				
24. nädal	14%	59%**	9%	57%**
52. nädal	13%	53%**	N/A	N/A
ACR 50				
24. nädal	8%	37%**	3%	33%**
52. nädal	8%	38%**	N/A	N/A
ACR 70				
24. nädal	3%	21%**	1%	16%*
52. nädal	4%	21%**	N/A	N/A
Kliiniliselt oluline ravivastus ^a	1%	13%**		

Cimzia vs. platseebo: * $p \leq 0,01$, ** $p < 0,001$

^a. Kliiniliselt oluline ravivastus on defineeritud kui ACR 70 ravivastuse saavutamine igal hindamisel järjepideva 6-kuulise perioodi jooksul

Wald p-väärtused ravi võrdluse osas leiti kasutades logistilist regressiooni koos ravi ja regiooni faktoritega.

Ravivastuse protsent, mis põhineb andmeid kogutavatel patsientide arvul (n) vastavas lõpptulemi ja ajapunktis, võib erineda N-st

Kliiniline uuring C-EARLY täitis oma esmast lõpptulemit ja teisest tähtsaimat lõpptulemit. Uuringu tähtsaimad tulemused on esitatud tabelis 4.

Tabel 4 Kliiniline uuring C-EARLY: püsivas remissioonis patsientide protsentuaalne hulk ja püsivalt madal haiguse aktiivsus 52. nädalal

Vastus	Platseebo+MTX N= 213	Cimzia 200 mg + MTX N= 655
Püsiv remissioon* (DAS28(ESR) <2,6 nii 40. nädalal kui ka 52. nädalal)	15,0 %	28,9%**
Püsivalt madal haiguse aktiivsus (DAS28(ESR) $\leq 3,2$ nii 40. nädalal kui ka 52. nädalal)	28,6 %	43,8%**

* Kliinilise uuringu C-EARLY esmane lõpptulem (kuni 52. nädalat)

Täielik analüüside kogum, puuduvatele väärtustele mittevastav hindamisväärtus.

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

p väärtus on leitud logistilise regressiooni mudelil arvestades ravi-, piirkonna- ja ajalisi RA diagnoosi faktoreid võrreldes algandmetega (≤ 4 kuud vs. > 4 kuud)

Cimzia+MTX-rühmas oli patsientidel suurem DAS 28 (ESR) vähenemine algandmetega võrreldes kui platseebo+MTX-rühmal 2. nädalal ja see kestis kuni 52. nädalani ($p < 0,001$ igal visiidil). Remissiooni ($\text{DAS28(ESR)} < 2,6$), madala haigusaktiivsuse ($\text{DAS28(ESR)} \leq 3,2$), ACR50 ja ACR 70 hindamine visiitidel näitas, et Cimzia+MTX-ravi tagas kiirema ja tõhusama ravivastuse kui PBO+MTX-ravi. Need tulemused säilisid 52 nädala jooksul DMARD-ravi mittesaanud patsientide ravis.

Radiograafiline ravivastus

Uuringus RA-I hinnati struktuurse liigesekahjustuse progresseerumise pidurdumist radiograafiliselt, mida väljendati mTSS ja selle komponentide muutusena, erosiooni skoori ja liigespilu kitsenemise (JSN) skoorina 52. nädalal, võrreldes algpunktiga. Cimzia-rühmas täheldati oluliselt vähem radiograafilist progressiooni kui platseeborühmas 24. ja 52. nädalal (vt tabel 5). Platseeborühmas ei leitud radiograafilist progressiooni 52% ($\text{mTSS} \leq 0,0$) 52. nädalal, võrreldes 69% Cimzia 200 mg ravirühmades.

Tabel 5 Muutused uuringus RA-I 12 kuu jooksul

	Platseebo + MTX N=199 Keskmine (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N=393 Keskmine (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Platseebo + MTX Keskmine erinevus
mTSS			
52. nädal	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Erosiooni skoor			
52. nädal	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
JSN skoor			
52. nädal	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-väärtused olid $< 0,001$ nii mTSS kui erosiooni skoori ja $\leq 0,01$ mõlemas ajapunktis JSN skoori osas. ANCOVA sobitati astmestatud muutusega algpunktist iga mõõtmise suhtes koos regiooni ja ravi faktorite ja kovariantse astmestatud algpunktiga.

783-st aktiivravi uuringusse RA-I randomiseeritud patsiendist sai 52 nädalat platseeboravi 508 patsienti ja nad võeti vastu avatud jätku-uuringusse. Struktuurse liigesekahjustuse progresseerumise pidurdumine leiti 449 patsiendil, kes jätkasid ravi Cimzia'ga vähemalt 2 aastat (RA-I ja avatud jätku-uuring) ja neilt saadi väärtuslikke andmeid kahe aasta jooksul.

Kliinilises uuringus C-EARLY inhibeeris Cimzia+ MTX radiograafilist progressiooni võrreldes platseebo+MTX-ga 52. nädalal (vt tabel 6). Platseebo+MTX rühmas ei esinenud 49,7% patsientidel radiograafilist progressiooni (muutus $\text{mTSS} \leq 0,5$) 52. nädalal võrreldes 70,3% Cimzia+MTX-rühmaga ($p < 0,001$).

Tabel 6 Radiograafiline muutus 52. nädalal kliinilises uuringus C-EARLY

	Platseebo +MTX N = 163 Keskmine (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Keskmine (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Platseebo +MTX Erinevus*
mTSS			
52. nädal	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005; -0,500)
Erosiooni skoor			
52. nädal	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508; -0,366)
JSN skoor			
52. nädal	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000; 0,000)

Radiograafiline kirjeldus koos lineaarse üldistusega.

* Hodges-Lehmann'i hinnanguline nihe ja 95% asümptomaatiline (Mosese) usaldusintervall.

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

p-väärtus arvutati ANCOVA mudeliga liigitades kriteeriumeid ravi, piirkonna ja RA diagnoosi saamise aja suhtes algandmetega (≤ 4 kuud vs. > 4 kuud).

Liigesefunktsiooni ravivastus ja tervisega seotud tulemused

Uuringutes RA-I ja RA-II teatasid Cimzia'ga ravitud patsiendid liigesefunktsiooni olulisest paranemisest (hinnatud Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) küsimustikuga) ja väsimuse (kurnatuse) vähenemisest (hinnatud Fatigue Assessment Scale (FAS) küsimustikuga) 1. nädalal ja kogu uuringu jooksul kuni uuringute lõpuni võrreldes platseeboga. Mõlemas uuringus teatasid Cimzia'ga ravitud patsiendid, võrreldes platseeboga, oluliselt rohkem paranemisest SF-36 Physical and Mental Component Summaries ja kõigis elukvaliteedi hindamise kriteeriumites. Füüsilise funktsiooni ja HRQoL testi paranemine säilis 2 aasta jooksul RA-I avatud jätku-uuringus. Uuringutes RA-I ja RA-II teatasid Cimzia'ga ravitud patsiendid statistiliselt olulisest paranemisest, mida hinnati Work Productivity Survey küsimustikuga võrreldes platseeborühma patsientidega.

C-EARLY uuringus saavutasid Cimzia+MTX-rühma patsiendid 52. nädalal olulise paranemise valu osas võrreldes platseebo+MTX-rühmaga, hinnatuna *Patient Assessment of Arthritis Pain* (PAAP) skaalal -48,5 vs. - 44,0 (väikseim standardhälve) ($p < 0,05$).

DoseFlex kliiniline uuring:

Cimzia efektiivsust ja ohutust võrreldes platseeboga uuriti kahe annustamisrežiimi puhul (200 mg iga 2 nädala järel ja 400 mg iga 4 nädala järel) 18-nädalases avatud, sissejuhatavas perioodis (*run-in*) ja 16-nädalases, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus aktiivse reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel, kellel diagnoos vastas ACR kriteeriumitele ja kellel oli mittepiisav ravivastus MTX-le.

Patsiente raviti Cimzia algannusega 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4, millele järgnes 200 mg Cimzia't iga 2 nädala järel esialgse avatud uuringu perioodil. Patsiendid, kes vastasid ACR 20 kriteeriumitele uuringu 16. nädalal, randomiseeriti 18. nädalal uuringusse annustamisrežiimiga Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel, Cimzia 400 mg iga 4 nädala järel või platseebo kombinatsioonis MTX-ga järgneval 16-l nädalal (uuringu kogukestus oli 34 nädalat). Pärast sissejuhatavat perioodi (ACR 20: 83-84% 18. nädalal) olid kõik kolm rühma hästi tasakaalustatud ravivastusega.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli ACR 20 vastusemäär 34. nädalal. 34. nädala tulemused on toodud tabelis 7. Mõlemad Cimzia raviskeemid kinnitasid ravivastust ja olid statistiliselt olulised võrreldes platseeboga 34. nädalal. ACR 20 lõpptulem saavutati mõlema puhul, nii Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel kui 400 mg iga 4 nädala järel.

Tabel 7 ACR ravivastus DoseFlex kliinilises uuringus 34. nädalal

Annustamisrežiim nädalatel 0 kuni 16	Cimzia 400 mg + MTX 0., 2. ja 4. nädalal, millele järgnes Cimzia 200 mg + MTX iga 2 nädala järel		
Randomiseeritud, topeltpime annustamisrežiim nädalatel 18 kuni 34	Platseebo + MTX N=69	Cimzia 200 mg + MTX iga 2 nädala järel N=70	Cimzia 400 mg + MTX iga 4 nädala järel N=69
ACR 20 p-väärtus*	45% N/A	67% 0,009	65% 0,017
ACR 50 p-väärtus*	30% N/A	50% 0,020	52% 0,010
ACR 70 p-väärtus*	16% N/A	30% 0,052	38% 0,005

N/A: „Pole asjakohane“

* Wald p-väärtused Cimzia 200 mg kohta vs. platseebo ja Cimzia 400 mg kohta vs. platseebo võrdluste osas leiti kasutades logistilist regressioonimudelit koos ravi faktoritega.

Aksiaalne spondüloartriit (mitteradiograafilise aksiaalne spondüloartriit ja anküloseeriva spondüliidi alarühmad)

AS001

Cimzia efektiivsust ja ohutust uuriti ühes mitmekeskeselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus (AS001) 325-l aktiivse aksiaalse spondüloartriidiga ≥ 18 aasta vanusel patsiendil, kellel täiskasvanueas alanud aksiaalne spondüloartriit oli kestnud vähemalt 3 kuud defineerituna vastavalt *Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS) aksiaalse spondüloartriidi klassifikatsioonikriteeriumidele. Aksiaalse spondüloartriidi üldrühm hõlmas anküloseeriva spondüliidi (AS) (tuntud kui radiograafilise aksiaalne spondüloartriit) alarühmi koos ja ilma (mitteradiograafilise aksiaalne spondüloartriit [nr-axSpA]) radiograafilise leiuta anküloseeriva spondüliidi kohta. Patsientidel oli aktiivne haigus defineerituna Bath'i anküloseeriva spondüliitilise haiguse aktiivsuseindeksi (BASDAI) järgi ≥ 4 , seljavalu ≥ 4 vastaval numbrilisel skaalal (NRS) 0...10 ja tõusnud CRP või tõendatud sakroiliit magnetresonantstomograafias (MRI). Patsientidel pidi olema talumatus või ebapiisav ravivastus vähemalt ühe NSAID suhtes. 16% patsientide koguarvust olid eelnevalt kasutanud TNF-antagoniste. Patsiente raviti Cimzia algannusega 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4 (mõlemas ravirühmas) või platseeboga, millele järgnes 200 mg Cimzia't iga 2 nädala järel või 400 mg Cimzia't iga 4 nädala järel või platseebo. 87,7% patsiente said samaaegselt NSAIDe. Esmane tulemusnäitaja oli ASAS20 vastusemäär 12. nädalal. 24-nädalasele topeltpimedale, platseebokontrolliga raviperioodile järgnes 24-nädalane pime-annuse raviperiood ja 156-nädalane avatud raviperiood. Uuringu maksimaalne kestus oli 204 nädalat. Kõik patsiendid said Cimzia't nii pime-annuse perioodil kui ka avatud jätku-uuringu perioodil. Kokku läbisid 199 patsienti (61,2% randomiseeritud patsientidest) 204-nädalase uuringu.

Tähtsaimad tulemusnäitajad

AS001 kliinilises uuringus saavutati 12. nädalal ASAS20 vastused 58%-l Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel saanud patsientidest ja 64%-l Cimzia't 400 mg iga 4 nädala järel saanud patsientidest võrreldes 38% platseebot saanud patsientidega ($p < 0,01$). Üldrühmas oli ASAS20 saavutanute protsent kliiniliselt oluline ja märkimisväärselt kõrgem Cimzia ravirühmades (200 mg iga 2 nädala järel ja 400 mg iga 4 nädalal järel) võrreldes platseeborühmaga igal visiidil alates 1. nädalast kuni 24. nädalani ($p \leq 0,001$ igal visiidil). 12. ja 24. nädalal oli ASAS40 saavutanute protsent Cimzia-rühmas suurem võrreldes platseeboga.

Sarnased tulemused saadi nii anküloseeriva spondüliidi kui ka mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidi alarühmades. Naissoost patsientidel olid ASAS20 vastused statistiliselt oluliselt erinevad võrreldes platseeboga kuni peale 12. nädalat.

ASAS 5/6 paranemised, osaline remissioon ja BASDAI-50 olid statistiliselt olulised 12. ja 24. nädalal ning jäid püsima kuni 48. nädalani nii üld- kui alarühmades. Tähtsaimad tulemusnäitajad AS001 kliinilises uuringus on toodud tabelis 8.

Kõik eelnevalt nimetatud paranemised tähtsaimates tulemusnäitajates jäid uuringus osalenud patsientidel püsima kuni 204. nädalani nii üld- kui ka alarühmades.

Tabel 8 Tähtsaimad tulemusnäitajad AS001 kliinilises uuringus (patsientide protsent)

Parameetrid	Anküloseeriv spondüliit		Mitterradiograafiline aksiaalne spondüloartriit		Aksiaalne spondüloartriit Üldrühm	
	Platseebo N=57	Cimzia kõik annustamis-režiimid ^(a) N=121	Platseebo N=50	Cimzia kõik annustamis-režiimid ^(a) N=97	Platseebo N=107	Cimzia kõik annustamis-režiimid ^(a) N=218
ASAS20^(b,c)						
12. nädal	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
24. nädal	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40^(c,d)						
12. nädal	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
24. nädal	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(c,d)						
12. nädal	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
24. nädal	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Osaline remissioon^(c,d)						
12. nädal	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
24. nädal	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI 50^(c,d)						
12. nädal	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
24. nädal	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

(a) Cimzia kõik annustamisrežiimid = andmed hõlmavad Cimzia 200 mg manustatuna iga 2 nädala järel, millele eelnes algannus 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4 pluss Cimzia 400 mg manustatuna iga 4 nädala järel, millele eelnes algannus 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4.

(b) Tulemused on randomiseeritud rühmast

(c) Wald p-väärtused on määratud raviviiside võrdluseks kasutades logistilist regressiooni koos faktoritega ravi ja piirkonna jaoks.

(d) Täisanalüüs

NA = pole saadaval

* $p \leq 0,05$, Cimzia vs. platseebo

** $p < 0,001$, Cimzia vs. platseebo

Lüüsisamba liikuvus

Lüüsisamba liikuvust hinnati topeltpimedas ja platseebokontrolliga perioodil BASMI abil ravi erinevatel etappidel (k.a alguses, 12. ja 24. nädalal). Kliiniliselt tähendusrikas ja statistiliselt olulist erinevust Cimzia-ravi saanud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega täheldati pärast algvisiiti toimunud kõikidel visiitidel. Erinevus platseebost kaldus olema suurem mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidi (nr-axSpA) puhul kui AS alarühmas, mis võib olla põhjustatud väiksemast kroonilisest struktuurset kahjustusest nr-axSpA patsientidel.

24-ndaks nädalaks saavutatud paranemine BASMI lineaarväärtuses säilis kuni 204. nädalani patsientidel, kes jätkasid uuringus.

Füüsiline funktsioon ja tervisega seotud tulemused

AS001 kliinilises uuringus paranes Cimzia'ga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga märkimisväärselt füüsiline funktsioon (hinnatuna BASFI järgi) ja valu (hinnatuna *Total and Nocturnal Back Pain NRS* skaalal). Cimzia'ga ravitud patsiendid teatasid märkimisväärselt paranemisest väsimuse osas BASDAI-väsimuse ühiku alusel ja tervisega seotud elukvaliteedis mõõdetuna anküloseeriva spondüliidi QoL (ASQoL) ja SF-36 *Physical and Mental Component Summaries* alusel ja kõigis tegevusvaldkondade skoorides võrreldes platseeboga. Cimzia-ravi saanud patsientidel esines võrreldes platseeboga märkimisväärne aksiaalse spondüloartriidiga seotud produktiivsuse paranemine tööl ja koduses majapidamises, nagu näitas *Work Productivity Survey*. Enamik eelnevalt nimetatud paranemistest püsisid uuringus osalenud patsientidel kuni 204. nädalani.

Põletiku vähenemine magnetresonantstomograafias (MRI)

153-l patsiendil läbi viidud ülesvõtte alauuringus hinnati põletikunäitajaid MRI abil 12. nädalal ja väljendati muutustena võrreldes alghetkega SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) skoori abil ristluu-niudeluu liigeses ja ASspiMRI-a skoorina Berlin muutuste kohta lülisambas. Märkimisväärsed põletikunäitajate vähenemist täheldati 12. nädalal mõlemas ristluu-niudeluu liigeses ja lülisambas Cimzia-ravi saanud patsientidel (kõik annuste rühmad) nii aksiaalse spondüloartriidi üldrühmas kui ka anküloseeriva spondüliidi ja mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidi alarühmades.

Uuringusse jäänud patsientidel, kellel olid nii alg- kui ka 204. nädala väärtused, jäi enamikul püsima põletiku vähenemine nii ristluu-niudeluu liigeses (n=72) ja lülisambas (n=82) kuni 204. nädalani nii aksiaalse spondüloartriidi üldrühmas kui ka anküloseeriva spondüliidi ja mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidi alarühmades.

C-OPTIMISE

Annuse vähendamise ja ravi lõpetamise efektiivsust ja ohutust püsiva remissiooniga patsientidel hinnati varajase aktiivse aksiaalse spondüloartriidiga (sümptomite kestus vähem kui 5 aastat) täiskasvanud patsientidel (vanuses 18...45 aastat), kellel oli ASDAS-i skoor $\geq 2,1$ (ja uuringu AS001 kriteeriumitega sarnased haiguse kaasamiskriteeriumid) ja kellel oli olnud ebapiisav ravivastus vähemalt kahele mittesteroidsele põletikuvastasele ravimile või mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite talumatus või vastunäidustus neile. Patsientide seas olid nii aksiaalse spondüloartriidi anküloseeriva spondüliidi kui ka mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidiga alarühmad ning nad kaasati 48-nädalasse avatud sissejuhatavasse perioodi (A-osa), mille jooksul nad kõik said 0., 2. ja 4. nädalal kolm Cimzia 400 mg küllastusannust ja seejärel 6. kuni 46. nädalal iga 2 nädala järel Cimzia't 200 mg.

Püsiva remissiooni saavutanud patsiendid (mida määratleti mitteaktiivse haigusena [ASDAS < 1,3] vähemalt 12 nädala jooksul), kelle remissioon püsis ka 48. nädalal, randomiseeriti B-ossa ja neile manustati 48 nädala jooksul kas Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel (N = 104), Cimzia't 200 mg iga 4 nädala järel (annuse vähendamine, N = 105) või platseebot (ravi lõpetamine, N = 104).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli B-osas ägenemiseta patsientide osakaal.

Patsiendid, kellel tekkis B-osas ägenemine, s.t 2 järjestikusel visiidil ASDAS $\geq 2,1$ või ükskõik millisel B-osa visiidil ASDAS > 3,5, said päästvaks raviks vähemalt 12 nädala jooksul iga 2 nädala järel Cimzia't 200 mg (platseeboga ravitud patsientidele Cimzia 400 mg küllastusannus 0., 2. ja 4. nädalal).

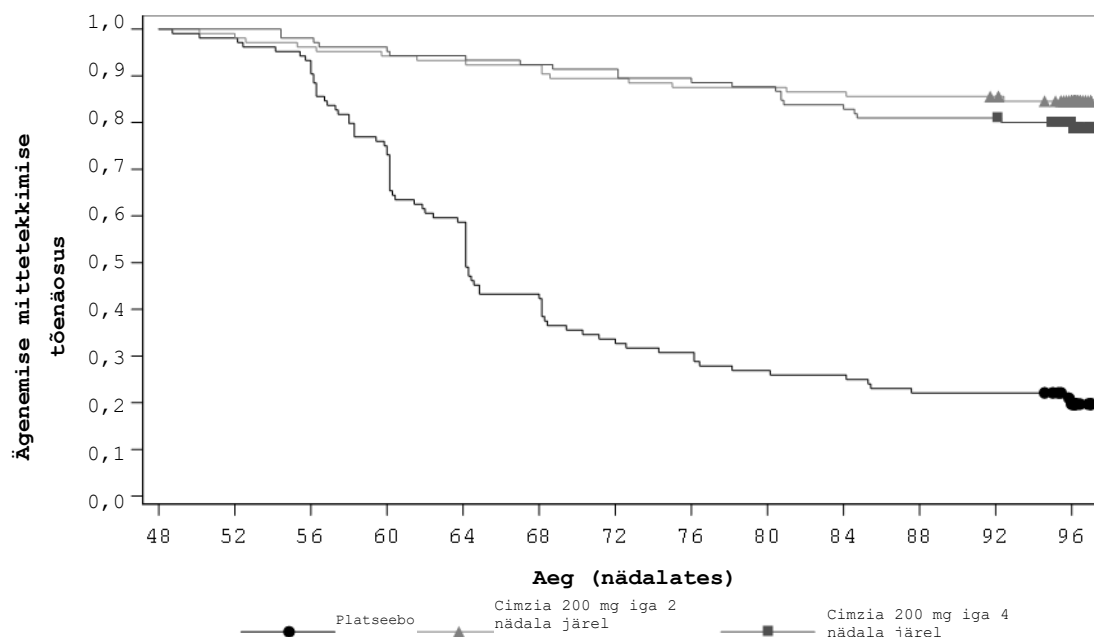
Kliiniline ravivastus

A-osas 48. nädalal püsiva remissiooni saavutanud patsientide osakaal oli aksiaalse spondüloartriidi üldises populatsioonis 43,9% ning oli mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidiga (45,3%) ja anküloseeriva spondüliidiga (42,8%) alarühmades sarnane.

B-ossa randomiseeritud patsientidest (N = 313) ei tekkinud statistiliselt olulisel ($p < 0,001$, ravivastuseta tuletatud) osal patsientidest ägenemist ravi jätkamisel Cimzia 200 mg annusega iga 2 nädala järel (83,7%) ega Cimzia 200 mg annusega iga 4 nädala järel (79,0%) võrreldes ravi lõpetamisega (20,2%).

Ravi lõpetanud rühma ja kummagi Cimzia ravirühma võrdlemisel oli ägenemiseni kulunud aja erinevus statistiliselt oluline (mõlema võrdluse puhul $p < 0,001$) ja kliiniliselt oluline. Platseeborühmas algasid ägenemised ligikaudu 8 nädala möödumisel Cimzia kasutamise lõpetamisest ja enamik ägenemistest tekkis 24 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist (joonis 1).

Joonis 1. Ägenemiseni kulunud aja Kaplani-Meieri kõver



Kasutati ravivastuseta patsientide osakaalu tuletamist. Tulemused on randomiseeritud kogumi kohta. Märkus. Aega ägenemiseni määratleti ajana randomiseerimisest ägenemise kuupäevani. Uuringus osalejate kohta, kellel ägenemist ei tekkinud, tsenseeriti aeg ägenemiseni 96. nädala visiidi kuupäeval. Kaplani-Meieri kõver lühendati 97 nädalani, kui uuringusse oli jäänud veel < 5% osalejatest.

B-osa tulemused on esitatud tabelis 9.

Tabel 9 Kliinilise ravivastuse püsimine B-osas 96. nädalal

Tulemusnäitajad	Platseebo (ravi lõpetamine) N = 104	CIMZIA 200 mg iga 2 nädala järel N = 104	CIMZIA 200 mg iga 4 nädala järel N = 105
ASDAS-MI, n (%)¹			
B-osa algtase (48. nädal)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
96. nädal	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
B-osa algtase (48. nädal)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
96. nädal	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
BASDAI muutus B-osa algtasemelt (48. nädal), vähimruutude keskmine (standardviga)²			
96. nädal	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
ASDAS-i muutus B-osa algtasemelt (48. nädal), vähimruutude keskmine (standardviga)²			
96. nädal	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Kasutati ravivastuseta patsientide osakaalu tuletamist. Tulemused on randomiseeritud kogumi kohta.

² Kasutati korduv mõõtmistega segamudelit (MMRM). Tulemused on randomiseeritud kogumi kohta. ASDAS-MI = anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor – oluline paranemine; ASAS: hindamine Spondüloartriidi Rahvusvahelise Ühingu järgi; ASAS40 = ASAS40% ravivastuse kriteeriumid

Märkus: olulist paranemist ASDAS-i järgi määratletakse vähenemisena algtasemelt $\geq 2,0$.

Märkus: ASDAS-i järgi kliinilise paranemise muutujate ja ASAS-i muutujate määratlemisel oli võrdlusaluseks A-osa algtase

* Nominaalne $p < 0,001$, Cimzia vs. platseebo

Põletiku vähenemine magnetresonantstomograafias (MRT)

B-osas hinnati põletikutunnuseid 48. nädalal ja 96. nädalal MRT-ga ja väljendati ristluu-niudeluu liigese SPARCC ja ASSpiMRI-a skooride (Berliini muudatusi arvestades) muutusena algtasemega võrreldes. Patsientidel, kelle remissioon püsis 48. nädalal, ei olnud põletikku või oli väga väike põletik ning olenemata ravirühmast 96. nädalal põletiku olulist suurenemist ei täheldatud.

Ravi uuesti alustamine ägenemisega patsientidel

B-osas tekkis ägenemine 70%-l (73/104) platseeboga ravitud patsientidest, 14%-l (15/105) patsientidest, keda raviti Cimzia 200 mg annusega iga 4 nädala järel, ja 6,7%-l (7/104) patsientidest, keda raviti Cimzia 200 mg annusega iga 2 nädala järel, ning neid raviti seejärel Cimzia 200 mg annusega iga 2 nädala järel.

Kõik 15 patsienti, kellel tekkis ägenemine rühmas, kellele määrati raviks Cimzia 200 mg iga 4 nädala järel, said 12 nädalat päästvat ravi ja nende kohta olid saadaval ASDAS-i andmed, neist 12-l (80%) näitas ASDAS 12 nädala möödumisel avatud ravi uuesti alustamisest vähest või mitteaktiivset haigust (s.t kõigil ASDAS < 2,1).

73 patsiendist, kellel tekkis ägenemine ravi lõpetamise rühmas, said 71 patsienti 12 nädalat päästvat ravi Cimzia'ga ja nende kohta olid saadaval ASDAS-i andmed; neist 64-l (90%) näitas ASDAS 12 nädala möödumisel avatud ravi uuesti alustamisest vähest või mitteaktiivset haigust (s.t kõigil ASDAS < 2,1). Uuringu C-OPTIMIZE tulemuste põhjal võib kaaluda annuse vähendamist patsientidel, kellel on remissioon püsinud pärast üks aasta kestnud ravi Cimzia'ga (vt lõik 4.2). Cimzia'ga ravi lõpetamist seostatakse suure ägenemise tekkimise riskiga.

Mitterradiograafiline aksiaalne spondüloartriit (nr-axSpA)

Cimzia efektiivsust ja ohutust hinnati 52-nädalase mitmekeskuselise, randomiseeritud, topeltpimed, platseebokontrolliga uuringu (AS0006) käigus 317 $\geq$ 18-aastased täiskasvanu easalanud, vähemalt 12 kuud kestnud aksiaalse spondüloartriidi ja seljavaluga patsiendil. Patsiendid pidid vastama mitterradiograafilise aksiaalse spondüloartriidi (nr-axSpA) ASAS kriteeriumitele (v.a perekonna anamnees ja olema hea MSPVA ravivastusega) ning varasemate objektiivsete põletikusümptomitega, millele viitavad normaalmaärast kõrgemad C-reaktiivse valgu (CRP) tasemed ja/või magnetresonantstomograafial (MRT) tuvastatud sakroiliit, mis tähistab põletikulist haigust [positiivne CRP (> ULN) ja/või positiivne MRT], kuid ilma selge sakroiliakaalliigete struktuurikahjustuse radiograafilise tõenduseta. Patsientidel oli aktiivne haigus BASDAI $\geq$ 4 määratluse alusel ja $\geq$ 4 seljavalu 0 - 10 NRS numbrilise hinnangu skaalal. Patsientidel pidi olema talumatus või ebapiisav vastus vähemalt kahele MSPVA-le. Patsiente raviti platseeboga või Cimzia 400 mg algannusega 0., 2. ja 4. nädalal, millele järgnes 200 mg Cimzia't iga 2 nädala järel. Tavaravimite (nt MSPVA-d, DMARD-id, kortikosteroidid, analgeetikumid) kasutamine ja annuse korrigeerimine oli lubatud igal ajal. Esmase efektiivsuse muutuja oli anküloseeriva spondüliidi toimeskaala peamise paranemise (ASDAS-MI) vastus 52. nädalal. ASDAS-MI vastust määratleti ASDAS vähenemisena (paranemine) $\geq$ 2,0 ravieelse algväärtuse suhtes või madalaima võimaliku skoori saavutamisenäitajana. ASAS 40 oli teisene tulemusnäitaja.

Ravi eelselt oli nii CIMZIA grupis kui ka platseebogrupis vastavalt 37% ja 41% patsientidest kõrge aktiivsusega haigus (ASDAS $\geq$ 2,1, $\leq$ 3,5) ja 62% ning 58% patsientidest väga kõrge aktiivsusega haigus (ASDAS >3,5) vastavalt.

Kliiniline ravivastus

AS0006 uuring, mis teostati katseisikutel, kellel ei esinenud radiograafilisi SI-liigete põletiku tunnuseid, kinnitas AS001 uuringu selles alarühmas eelnevalt näidatud toimet.

52. nädalal saavutas statistiliselt oluliselt suurem Cimzia'ga ravitud patsientide suhtarv ASDAS-MI vastuse, võrreldes platseeboravi saanud patsientidega. Cimzia'ga ravi saanud patsientidel esines samuti aksiaalse spondüloartriidi aktiivse haiguse mitmikkomponentide, sealhulgas CRV, paranemisi võrreldes platseeboga. Nii 12. kui ka 52. nädalal olid ASAS 40 vastused märkimisväärselt suuremad kui platseebo puhul. Peamised tulemused on esitatud tabelis 10.

Tabel 10 ASDAS-MI ja ASAS 40 vastused AS0006 uuringus (patsientide protsent)

Parameetrid	Platseebo N= 158	Cimzia ^a 200 mg iga 2 nädala järel N= 159
ASDAS-MI 52. nädal	7%	47%*
ASAS 40 12. nädal	11%	48%*
52. nädal	16%	57%*

^a Cimzia't manustati iga 2 nädala järel, millele eelnes 400 mg algannus 0., 2. ja 4. nädalal

* p<0.001

Kõik protsendid peegeldavad täieliku analüüsimise käigus ravile reageerinud patsientide suhtarvu.

52. nädalal oli ASDAS mitteaktiivse haiguse (ASDAS <1,3) saavutanud patsientide protsent 36,4% Cimzia rühmas, võrreldes platseeborühma 11,8% protsendiga.

52. nädalal oli Cimzia'ga ravi saanud patsientidel näha MASESe kliiniliselt olulist paranemist, võrreldes platseeboga (LS keskmise muutus ravieelselt tasemelt vastavalt -2,4; -0,2).

Psoriaatiline artriit

Cimzia efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus (PsA001) 409-l $\geq$ 18-aastaselt patsiendil, kellel täiskasvanueas alanud psoriaatiline artriit oli kestnud vähemalt 6 kuud (vastavalt psoriaatilise artriidi klassifikatsioonile (CASPAR) kriteeriumitele). Patsientidel oli $\geq$ 3 turses ja valulikke liigest ja ägeda faasi reaktiivsuse näitajad kõrgenenud. Samuti olid patsientidel ägedad psoriaatilised nahakahjustused või anamneesis psoriaas ning 1 või kaks korda nurjunud ravi haigust modifitseerivate antireumaatilistega ravimitega (DMARDs). Eelnev ravi ühe TNF-antagonistiga oli lubatud ning 20% patsientide koguarvust olid eelnevalt kasutanud TNF-antagonisti. Patsiente raviti Cimzia algannusega 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4 (mõlemas ravirühmas) või platseeboga, millele järgnes 200 mg Cimzia't iga 2 nädala järel või 400 mg Cimzia't iga 4 nädala järel või platseebo iga 2 nädala järel. Samaaegselt said NSAIDe ja DMARDe vastavalt 72,6% ja 70,2% patsientidest. Kaks esmast tulemusnäitajat olid protsentuaalne arv patsientidest, kes saavutasid ACR 20 ravivastuse 12. nädalaks ning muutuse algväärtustest modifitseeritud Sharpi üldskoorist (mTSS) 24. nädalaks. Cimzia efektiivsust ja ohutust psoriaatilise artriidiga patsientidel, kellel juhtivateks sümptomiteks olid sakroiliit või aksiaalne spondüloartriit, eraldi ei hinnatud.

24-nädalasele topeltpimedale platseebokontrolliga raviperioodile järgnes 24-nädalane pime-annuse raviperiood ja 168-nädalane avatud raviperiood. Uuringu maksimaalne kestus oli 216 nädalat. Kõik patsiendid said Cimzia't nii pime-annuse perioodil kui ka avatud jätku-uuringu perioodil. Uuringu lõpetasid kokku 264 isikut (64,5%) 216. nädalal.

ACR ravivastus

Cimzia-ravi saanud patsientide ACR 20 ravivastuse määr oli statistiliselt olulisem 12. nädalal ja 24. nädalal võrreldes platseeboravi saanud patsientidega (p< 0,001). ACR 20 saavutanute protsent oli kliiniliselt oluline Cimzia ravirühmades (200 mg iga 2 nädala järel ja 400 mg iga 4 nädala järel) võrreldes platseeborühmaga igal visiidil alates 1. nädalast kuni 24. nädalani (p $\leq$ 0,001 igal visiidil). Cimzia ravirühmades esines ka olulist paranemist ACR 50 ja 70 ravivastuses. 12. ja 24. nädalal olid psoriaatilise artriidi perifeerset aktiivsust iseloomustavad näitajad (nt turses liigeste arv, valulike liigeste arv, daktüliit ja enteesiit) paranenud Cimzia-ravi saanud patsientidel (nominaalne p-väärtus p< 0,01).

PsA001 kliinilise uuringu tähtsaimad tõhususe tulemusnäitajad on toodud tabelis 11.

Tabel 11 PsA001 kliinilise uuringu tähtsaimad tõhususe tulemusnäitajad (protsent patsientidest)

Ravivastus	Platseebo N=136	Cimzia ^(a) 200 mg Q2W N=138	Cimzia ^(b) 400 mg Q4W N=135
ACR 20			
12. nädal	24%	58%**	52%**
24. nädal	24%	64%**	56%**
ACR 50			
12. nädal	11%	36%**	33%**
24. nädal	13%	44%**	40%**
ACR 70			
12. nädal	3%	25%**	13%*
24. nädal	4%	28%**	24%**
Ravivastus	Platseebo N=86	Cimzia ^(a) 200 mg Q2W N=90	Cimzia ^(b) 400 mg Q4W N=76
PASI 75 ^(c)			
12. nädal	14%	47%***	47%***
24. nädal	15%	62%***	61%***
48. nädal	N/A	67%	62%

(a) Cimzia manustatuna iga 2 nädala järel, millele eelnes algannus 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4

(b) Cimzia manustatuna iga 4 nädala järel, millele eelnes algannus 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4

(c) Vähemalt 3% psoriaasiga uuritavatel hinnatuna ravi alguses BSA abil

* p< 0,01; Cimzia vs. platseebo

** p< 0,001; Cimzia vs. platseebo

*** p< 0,001(nominaalne); Cimzia vs. platseebo

Tulemused on pärit randomiseeritud andmetest. Ravi erinevused: Cimzia 200 mg-platseebo, Cimzia 400 mg-platseebo (ja vastav 95% CI ja p-väärtus) arvestati kasutades standardset kahepoolset Wald asümptootiliste standardhälvete testi. *Non-responder Imputation* (NRI) skaalat kasutati patsientide korral, kellel ravi lõpetati või kelle andmed olid puudulikud.

273 patsiendi hulgast, kes algselt randomiseeriti uuringusse annustamisrežiimiga Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel ja Cimzia 400 mg iga 4 nädala järel, said 237 (86,8%) patsienti seda ravi veel 48. nädalal. 138-st patsiendist, kes randomiseeriti raviks Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel, esines 92-l, 68-l ja 48-l patsiendil vastavalt ACR 20/50/70 ravivastus 48. nädalal. 135-st patsiendist, kes randomiseeriti raviks Cimzia 400 mg iga 4 nädala järel, esines 89-l, 62-l ja 41-l patsiendil vastavalt ACR 20/50/70 ravivastus.

Uuringus jätkanud patsientidel säilis ACR 20/50/70 ravivastus kuni 216.nädalani. Samuti avaldusid teised perifeerse aktiivsuse parameetrid (nt tursunud liigeste arv, valulike liigeste arv, daktüliit ja entesiit).

Radiograafiline ravivastus

Kliinilises uuringus PsA001 hinnati struktuuralse liigesekahjustuse progresseerumise pidurdumist radiograafiliselt, mida väljendati täieliku mTSS ja selle komponentide muutusena, erosiooni skoori ja liigespilu kitsenemise (JSN) skoorina 24. nädalal, võrreldes ravi algusega. Psoriaatilise artriidi jaoks muudeti mTSS skoori, lisades käe distaalsed interfalangeaalliigesed. Cimzia-rühmas täheldati oluliselt vähem radiograafilist progressiooni kui platseeborühmas 24. nädalal võrreldes algandmete muutusi täieliku mTSS skooriga (LS keskmine [±SE] skoor oli 0,28 [±0,07] platseeborühmas võrreldes kõigi Cimzia-rühmadega 0,06 [± 0,06]; p=0,007). Radiograafilise progresseerumise pidurdumine kuni ravi 48. nädalani esines Cimzia-ravi puhul patsientidel, kellel oli suurem risk radiograafilise progressiooni tekkeks (patsientide mTSS skoor ravi alguses oli > 6). Radiograafilise progresseerumise pidurdumine saavutati kuni 216. nädalani uuringus jätkavatel patsientidel.

Füüsilise funktsiooni ravivastus ja tervisega seotud tulemused

Kliinilises uuringus PsA001 teatasid Cimzia'ga ravitud patsiendid füüsilise funktsiooni olulisest paranemisest (hinnatud *Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)* küsimustikuga), valu (hinnatud PAAP küsimustikuga) ja väsimuse (kurnatuse) (hinnatud *Fatigue Assessment Scale (FAS)* küsimustikuga) vähenemisest võrreldes platseeboga. Cimzia'ga ravitud patsiendid teatasid, võrreldes platseeboga, elukvaliteedi hindamise kriteeriumite olulisest paranemisest (hinnatud psoriaatilise artriidi QoL (PsAQoL) küsimustikuga ja SF-36 *Physical and Mental Component* küsimustikuga) ja psoriaatilise artriidiga seotud produktiivsuse paranemisest tööl ja koduses majapidamises (hinnatud *Work Productivity Survey* küsimustikuga), võrreldes platseeboga. Kõik eelnevalt nimetatud paranemised püsisid kuni 216. nädalani.

Naastuline psoriaas

Cimzia efektiivsust ja ohutust hinnati kahes platseebokontrolliga uuringus (CIMPASI-1 ja CIMPASI-2) ja ühes platseeborühma ja aktiivse kontrollrühmaga uuringus (CIMPACT) ≥ 18 -aastastel patsientidel, kellel oli olnud mõõdukas kuni raske krooniline naastuline psoriaas vähemalt 6 kuu jooksul. Patsientide psoriaasi pinna ja raskuse indeksi (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) skoor oli ≥ 12 , kehapindala haaratus oli $\geq 10\%$, arstipoolne üldhinnang (*Physician Global Assessment*, PGA) oli ≥ 3 ning nad olid süsteemse ravi ja/või valgusravi ja/või keemia-valgusravi kandidaadid. III faasi uuringutest (CIMPASI-1, CIMPASI-2 ja CIMPACT) jäeti välja patsiendid, kellel ei olnud tekkinud varasema bioloogilise raviga esmast ravivastust (määratleti ravivastuse puudumisena esimesel 12 ravinädalal). Cimzia efektiivsust ja ohutust võrreldes etanertseptiga hinnati uuringus CIMPACT.

Uuringutes CIMPASI-1 ja CIMPASI-2 olid esmased efektiivsuse kaastulemusnäitajad 16. nädalaks PASI 75 ja PGA „puhas“ või „peaaegu puhas“ (vähemalt 2-punktiline vähenemine ravieelsega võrreldes) saavutanud patsientide osakaal. Uuringu CIMPACT esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli 12. nädalaks PASI 75 saavutanud patsientide osakaal. 16. nädala PASI 75 ja PGA olid tähtsamad teised tulemusnäitajad. Kõigis kolmes uuringus oli tähtis teisene tulemusnäitaja 16. nädala PASI 90.

Uuringutes CIMPASI-1 ja CIMPASI-2 hinnati vastavalt 234 ja 227 patsienti. Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid rühmadesse, kellele manustati iga 2 nädala järel kas platseebot või Cimzia't 200 mg (pärast 0-nädalal, 2. ja 4. nädalal manustatud küllastusannust Cimzia 400 mg) või iga 2 nädala järel Cimzia't 400 mg. 16. nädalal jätkasid Cimzia rühma randomiseeritud patsiendid, kellele saavutati PASI 50 ravivastus, Cimzia kasutamist sama randomiseeritud annusega kuni 48. nädalani. Algselt platseeborühma randomiseeritud patsientidele, kellele saavutati 16. nädalaks PASI 50 ravivastus, kuid mitte PASI 75 ravivastus, manustati Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel (küllastusannusega Cimzia 400 mg 16., 18. ja 20. nädalal). 16. nädalal ebapiisava ravivastusega patsiendid (PASI 50 ravivastuseta) olid sobivad saama 400 mg Cimzia't iga 2 nädala järel maksimaalselt 128 nädalat.

Uuringus CIMPACT hinnati 559 patsienti. Patsiendid randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati kuni 16. nädalani iga 2 nädala järel platseebot või Cimzia't 200 mg (pärast 0-nädalal, 2. ja 4. nädalal manustatud küllastusannust Cimzia 400 mg) või Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel või kuni 12. nädalani etanertsepti 50 mg kaks korda nädalas. Algselt Cimzia rühma randomiseeritud patsiendid, kellele saavutati 16. nädalaks PASI 75 ravivastus, randomiseeriti nende algse annustamisskeemi põhjal uuesti. Patsiendid, kellele manustati Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel, randomiseeriti uuesti rühmadesse, kellele manustati Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel, Cimzia't 400 mg iga 4 nädala järel või platseebot. Patsiendid, kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel, randomiseeriti uuesti rühmadesse, kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel, Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel või platseebot. Patsiente hinnati topeltpimedal, platseebokontrolliga meetodil 48. nädalani. Kõik uuringus osalejad, kellel 16. nädalaks PASI 75 ravivastust ei saavutatud, viidi üle päästvasse rühma ja neile manustati Cimzia't avatult 400 mg iga 2 nädala järel maksimaalselt 128 nädalat.

96-nädalasele avatud raviperioodile patsientidele, kes saavutasid PASI 50 ravivastuse 48. nädalal, järgnes kõigis kolmes uuringus 48-nädalane pimendatud säilitusravi periood. Need patsiendid (k.a

need, kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel) alustasid avatud raviperioodi Cimzia'ga 200 mg iga 2 nädala järel.

Patsiendid olid valdavalt mehed (64%) ja europiidsest rassist (94%), keskmise vanusega 45,7 aastat (18 kuni 80 aastat); neist 7,2% olid ≥ 65 -aastased. 850 patsiendist, kes randomiseeriti neis platseebokontrolliga uuringutes platseebo või Cimzia rühma, ei olnud 29% patsientidest varem psoriaasi süsteemset ravi saanud. 47% olid saanud varem valgusravi või keemia-valgusravi ning 30% olid saanud bioloogilist psoriaasiravi. 850 patsiendist 14% olid saanud varem ravi vähemalt ühe TNF-antagonistiga, 13% oli saanud ravi IL-17-vastase ainega ja 5% olid saanud ravi IL-12-/IL-23-vastase ainega. Ravi algul teatas 18% patsientidest varem esinenud psoriaatilise artriidist. Keskmise ravieelne PASI skoor oli 20, vahemikus 12 kuni 69. Ravieelne PGA skoor oli mõõdukast (70%) raskeni (30%). Keskmise ravieelne kehapindala haaratus oli 25% ja seda vahemikus 10% kuni 96%.

Kliiniline ravivastus 16. ja 48. nädalaks

Uuringute CIMPASI-1 ja CIMPASI-2 põhitulemused on esitatud tabelis 12.

Tabel 12 Kliiniline ravivastus uuringute CIMPASI-1 ja CIMPASI-2 16. ja 48. nädalaks

		16. nädal		48. nädal	
CIMPASI-1					
	Platseebo N = 51	Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel ^{a)} N = 95	Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel N = 88	Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel N = 95	Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel N = 88
PGA puhas või peaaegu puhas ^{b)}	4,2%	47,0%*	57,9%*	52,7%	69,5%
PASI 75	6,5%	66,5%*	75,8%*	67,2%	87,1%
PASI 90	0,4%	35,8%*	43,6%*	42,8%	60,2%
CIMPASI-2					
	Platseebo N = 49	Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel ^{a)} N = 91	Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel N = 87	Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel N = 91	Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel N = 87
PGA puhas või peaaegu puhas ^{b)}	2,0%	66,8%*	71,6%*	72,6%	66,6%
PASI 75	11,6%	81,4%*	82,6%*	78,7%	81,3%
PASI 90	4,5%	52,6%*	55,4%*	59,6%	62,0%

^{a)} Cimzia 200 mg manustamisel iga 2 nädala järel pärast küllastusannust 400 mg 0-nädalal, 2., 4. nädalal

^{b)} PGA 5-astmeline skaala. Ravi õnnestumise korral tasemel „puhas“ (0) või „peaaegu puhas“ (1) psoriaasi tunnused puuduvad või esineb normaalset kuni roosat värvi kahjustusi, naastude paksenemist ei esine ja ketendus haiguskoldes puudub või on minimaalne.

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

Ravivastuse esinemissagedusi ja p-väärtusi PASI ja PGA põhjal hinnati logistilise regressiooni mudeliga, milles puuduvad andmed tuletati mitmese imputeerimise meetodil Markovi ahelate Monte Carlo algoritmide järgi. Päästvat ravi saanud või osalemise lõpetanud uuringus osalejaid (PASI 50 ravivastuse mittesaavutamise põhjal) loeti 48. nädalal ravivastuseta osalejateks. Tulemused põhinevad randomiseeritud kogumil.

Uuringu CIMPACT põhitulemused on esitatud tabelis 13.

Tabel 13 Kliiniline ravivastus uuringu CIMPACT 12. ja 16. nädalaks

	12. nädal				16. nädal		
	Platseebo N = 57	Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel ^{a)} N = 165	Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel N = 167	Etanertsept 50 mg iga 2 nädala järel N = 170	Platseebo N = 57	Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel N = 165	Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel 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 puhas või peaaegu puhas ^{b)}	1,9%	39,8%**	50,3%*	39,2%	3,4%	48,3%*	58,4%*

^{a)} Cimzia 200 mg manustamisel iga 2 nädala järel pärast küllastusannust 400 mg 0-nädalal, 2., 4. nädalal

^{b)} PGA 5-astmeline skaala. Ravi õnnestumise korral tasemel „puhas“ (0) või „peaaegu puhas“ (1) psoriaasi tunnused puuduvad või esineb normaalset kuni roosat värvi kahjustusi, naastude paksenemist ei esine ja ketendus haiguskoldes puudub või on minimaalne.

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

[§] Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel ei olnud halvem Enbrel 50 mg manustamisest kaks korda nädalas (etanertsepti ja Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel vahe oli 8,0%, 95% usaldusvahemik -2,9, 18,9, lähtudes eelnevalt määratletud mittehalmemuse osakaalust 10%).

^{§§} Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel oli parem etanertsepti 50 mg manustamisest kaks korda nädalas ($p < 0,05$)

** Cimzia vs platseebo $p < 0,001$. Ravivastuse esinemissagedused ja p-väärtused logistilise regressiooni mudeli põhjal. Puuduvad andmed tuletati mitmese imputeerimise meetodil Markovi ahelate Monte Carlo algoritmide järgi.

Tulemused põhinevad randomiseeritud kogumil.

Kõigis 3 uuringus oli Cimzia kasutamisel alates 4. nädalast PASI 75 ravivastuse esinemissagedus oluliselt suurem kui platseebo kasutamisel.

Cimzia mõlema annusega tõestati efektiivsust platseeboga võrreldes, olenemata vanusest, soost, kehakaalust, kehamassiindeksist, psoriaasihaiguse kestusest, varasemast ravist süsteemsete raviviisidega ja varasemast ravist bioloogiliste ainetegega.

Ravivastuse püsimine

CIMPASI-1 ja CIMPASI-2 integreeritud analüüsis patsientidel, kes olid saavutanud 16. nädalal PASI 75 ravivastuse ja kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel (175 randomiseeritud uuringus osalejast $N = 134$) või Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel (186 randomiseeritud uuringus osalejast $N = 132$), püsis ravivastus 48. nädalal vastavalt 98,0%-l ja 87,5%-l. Patsientide seas, kellel oli PGA 16. nädalal puhas või peaaegu puhas ja kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel (175-st $N = 103$) või Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel (186-st $N = 95$), püsis ravivastus 48. nädalal vastavalt 85,9%-l ja 84,3%-l.

Pärast täiendavat 96-nädalast avatud uuringut (144. nädalal) hinnati ravivastuse püsimist. Kahekümne ühel protsendil kõigist randomiseeritud uuringus osalejatest ei õnnestunud 144. nädalal järelkontrolli teostada. Ligikaudu 27%-l uuringu lõpetanud patsientidest, kes võtsid osa ka avatud uuringust 48. nädalast kuni 144. nädalani ning said Cimzia't annuses 200 mg iga 2 nädala järel, suurendati ravivastuse püsimiseks Cimzia annust 400 mg-ni iga 2 nädala järel. Analüüsis, milles kõik ravi ebaõnnestumisega patsiendid loeti ravivastuseta patsientideks, esines 84,5%-l uuringus osalejatel ravivastuse PASI 75 püsimine vastava tulemusnäitaja osas pärast täiendavat 96-nädalast avatud uuringut, kui Cimzia't manustati 200 mg iga 2 nädala järel avatud uuringus ning patsientidel esines ravivastus 16. nädalal ning 78,4%-l uuringus osalejatest oli PGA puhas või peaaegu puhas. Ravivastuse püsimine ravirühmas, milles manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel ja neile, kes osalesid ka avatud uuringus, milles manustati Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel, oli 84,7%-l uuringus

osalejatel PASI 75, kui neil esines ravivastus 16. nädalal ja 73,1 %-l uuringus osalejatest oli PGA puhas või peaaegu puhas.

Ravivastuse esinemissagedusi hinnati logistilise regressiooni mudeliga, milles puuduvad andmed tuletati mitmese imputeerimise meetodil 48 või 144 nädala jooksul Markovi ahelate Monte Carlo algoritmide järgi kombineeritult ebaõnnestunud raviga ravivastuseta uuringus osalejate andmete imputeerimisega.

Uuringus CIMPACT 16. nädalaks PASI 75 ravivastuse saavutanud osalejad, kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel, randomiseeriti uuesti rühmadesse, kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 2 nädala järel, Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel või platseebot. 48. nädalaks oli PASI 75 ravivastuse saavutanud uuringus osalejate osakaal Cimzia rühmades suurem võrreldes platseeboga (vastavalt 98,0%, 80,0% ja 36,0%). 16. nädalaks PASI 75 ravivastuse saavutanud uuringus osalejate seas, kellele manustati Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel ja kes randomiseeriti uuesti rühmadesse, kellele manustati Cimzia't 400 mg iga 4 nädala järel, Cimzia't 200 mg iga 2 nädala järel või platseebot, oli 48. nädalaks PASI 75 ravivastuse saavutanud uuringus osalejate osakaal samuti suurem Cimzia rühmades võrreldes platseeboga (vastavalt 88,6%, 79,5% ja 45,5%). Puuduvad andmed ravivastuseta uuringus osalejate kohta imputeeriti.

Elukvaliteet / patsientide teatatud andmed

16. nädalaks saavutati (CIMPASI-1 ja CIMPASI-2) dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) tulemuste statistiliselt olulised paranemised ravieelsest tasemest platseeboga võrreldes. DLQI keskmised vähenemised (paranemised) ravieelsega võrreldes olid 16. nädalaks Cimzia 200 mg kasutamisel iga 2 nädala järel -8,9 kuni -11,1 ja Cimzia 400 mg kasutamisel iga 2 nädala järel -9,6 kuni -10,0 võrreldes -2,9 kuni -3,3-ga platseebo korral.

Peale selle seostati ravi Cimzia'ga 16. nädalaks DLQI skoori 0 või 1 saavutanud patsientide suurema osakaaluga (Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel, vastavalt 45,5% ja 50,6%; Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel, vastavalt 47,4% ja 46,2%, võrreldes platseeboga, vastavalt 5,9% ja 8,2%).

DLQI skoor oli stabiilne või langes vähesel määral kuni 144. nädalani

Cimzia'ga ravitud patsientidel paranesid tulemused haigla ärevuse ja depressiooni skaalal (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS-D) rohkem võrreldes platseeboga.

Immunogeensus

Allpool esitatud andmed on selle osa kohta patsientidest, kellel loeti olevat tsertolizumabpegooli antikehade testi tulemused ELISA testis ja hiljem tundlikuma meetodi järgi positiivsed ning kellel need tulemused sõltuvad väga analüüsi tundlikkusest ja spetsiifilisusest. Antikehade (sealhulgas neutraliseerivate antikehade) suhtes positiivsete analüüsitulemuste esinemissagedus sõltub suuresti mitmest tegurist, sealhulgas analüüsi tundlikkusest ja spetsiifilisusest, analüüsi meetodikast, proovi käsitlemisest, proovi võtmise ajast, samaaegselt kasutatavatest ravimite ja põhihaigusest. Neil põhjustel võib allpool kirjeldatud uuringute tsertolizumabpegooli antikehade esinemissageduse võrdlemine nende esinemisagedusega teistes uuringutes või teiste ravimite kasutamise korral olla eksitav.

Reumatoidartriit

Protsentuaalne patsientide hulk, kellel olid vähemalt ühel juhul määratavad antikehad Cimzia vastu, oli RA platseebokontrolliga uuringutes 9,6%. Ligikaudu kolmandik antikeha-positiivsetest patsientidest omasid *in vitro* neutraliseerivaid antikehi. Samaaegset immunosuppressantravi (MTX) saavatel patsientidel oli antikehade teke vähesem võrreldes patsientidega, kes ei kasutanud uuringu alguses immunosuppressante. Antikehade teket seostati alanenud ravimi plasmakontsentratsiooniga ning mõnedel patsientidel alanenud efektiivsusega.

Protsentuaalne patsientide hulk, kellel olid vähemalt ühel juhul määratavad antikehad Cimzia vastu, oli kahes pikaajalises (toime kestus kuni 5 aastat) avatud uuringus 13% (8,4%-l patsientidest esines

möödud Cimzia-antikehade moodustumine ja lisaks 4,7%-l esines püsiv Cimzia-antikehade moodustumine). Protsentuaalne patsientide hulk, kellel esines antikehade teke koos ravimi plasmakontsentratsiooni püsiva vähenemisega, oli hinnanguliselt 9,1%. Sarnaselt platseebokontrolliga uuringutega seostati antikehade teket mõnedel patsientidel alanenud efektiivsusega.

III faasi uuringu tulemustel põhinev farmakodünaamiline mudel lubab prognoosida, et ligikaudu 15% patsientidest arenevad antikehad 6 kuu jooksul soovitusliku annuse manustamisel (200 mg iga 2 nädala järel) ilma MTX samaaegse ravita. See väärtus väheneb samaaegsel MTX ravi lisamisel kasvavas annuses. Need andmed on vastavuses uuringute andmetega.

Psoriaatiline artriit

Protsentuaalne patsientide hulk, kellel olid vähemalt ühel juhul kuni 24. nädalani määratavad Cimzia-antikehad, oli 11,7% III faasi platseebokontrolliga uuringus psoriaatilise artriidiga patsientidel. Antikehade moodustumine oli seotud ravimi langenud plasmakontsentratsiooniga.

Protsentuaalne patsientide hulk, kes said ravimit kuni 4 aastat ja kellel olid vähemalt ühel juhul määratavad Cimzia antikehad, oli 17,3% (8,7% esines Cimzia-antikehade möödud moodustumine ja lisaks 8,7% esines püsiv moodustumine). Kogu patsientide hulk, kellel esinesid antikehad koos ravimi püsivalt langenud plasmakontsentratsiooniga, oli 11,5%.

Naastuline psoriaas

III faasi platseebo ja aktiivse kontrollrühmaga kontrollitud uuringutes oli ravi ajal kuni 48. nädalani vähemalt ühel korral Cimzia-vastaste antikehade suhtes positiivsete patsientide osakaal Cimzia 400 mg iga 2 nädala järel ja Cimzia 200 mg iga 2 nädala järel manustamisel vastavalt 8,3% (22/265) ja 19,2% (54/281). Uuringutes CIMPASI-1 ja CIMPASI-2 olid antikehade suhtes positiivsed 60 patsienti, kellest 27-l oli võimalik määrata neutraliseerivate antikehade olemasolu ja kelle testid olid positiivsed. Esmakordselt positiivsust antikehade suhtes täheldati avatud perioodil 2,8%-l (19/668) patsientidest. Positiivsust antikehade suhtes seostati ravimi kontsentratsiooni vähenemisega vereplasmas ning mõnel patsiendil efektiivsuse vähenemisega.

Aksiaalne spondüloartriit

AS001

III faasi platseebokontrolliga uuringus aksiaalse spondüloartriidiga patsientidel (anküloseeriva spondüliidi ja mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidi alarühmad) AS001 oli protsentuaalne patsientide hulk 4,4%, kellel olid vähemalt ühel juhul kuni 24. nädalani määratavad Cimzia antikehad. Antikehade moodustumine oli seotud ravimi vähenenud plasmakontsentratsiooniga.

Protsentuaalne patsientide hulk, kellel olid vähemalt ühel juhul kogu uuringu vältel (kuni 192 nädalat) määratavad Cimzia antikehad, oli 9,6% (4,8%-l esines Cimzia antikehade möödud moodustumine ja veel 4,8%-l esines püsiv moodustumine). Kogu patsientide hulk, kellel esinesid antikehad koos ravimi püsivalt vähenenud plasmakontsentratsiooniga, oli hinnanguliselt 6,8%.

AS0006 ja C-OPTIMISE

Uuringus AS0006 kasutati esmakordselt (ja hiljem ka uuringus C-OPTIMISE) tundlikumat ja suurema ravimitaluvusega analüüsi, mille tulemusena oli Cimzia antikehade mõõdetav hulk suuremal osakaalul proovidest ja seega oli antikehade suhtes positiivsete patsientide esinemissagedus suurem. Uuringus AS0006 oli Cimzia suhtes positiivsete antikehadega patsientide üldine esinemissagedus 97% (248/255 patsiendist) kuni 52-nädalase ravi järgselt. Üksnes kõrgeimad tiitrid seostati alanenud Cimzia plasmatasemetega, aga ei täheldatud mingit mõju efektiivsusele. Uuringus C-OPTIMISE täheldati Cimzia antikehade suhtes sarnaseid tulemusi. Uuringu C-OPTIMISE tulemused näitasid ka, et Cimzia annuse vähendamine 200 mg-ni iga 4 nädala järel immunogeensuse osas tulemusi ei muutnud.

Ligikaudu 22% (54/248) uuringu AS0006 patsientidest, kes olid igal ajal Cimzia antikehade suhtes positiivsed, olid antikehad, mis liigitati neutraliseerivateks. Uuringus C-OPTIMISE antikehade neutraliseerivat staatust ei hinnatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tsertolizumabpegooli plasmakontsentratsioonid on üldjoontes annusega proportsionaalsed. Reumatoidartriidi ja psoriaasiga patsientide farmakokineetika on vastavuses tervetel katsealustel saadud tulemustega.

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist saabub tsertolizumabpegooli maksimaalne plasmakontsentratsioon 54...171 süstijärgse tunni jooksul. Tsertolizumabpegooli biosaadavus (F) pärast subkutaanset manustamist võrreldes intravenoosse manustamisega on ligikaudu 80% (vahemikus 76% kuni 88%).

Jaotumine

Reumatoidartriidiga patsientide populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides hinnati jaotusruumalaks (V/F) 8,01 liitrit ning naastulise psoriaasiga patsientide populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides hinnati jaotusruumalaks 4,71 liitrit.

Biotransformatsioon ja eritumine

Pegüleerimine, PEG polümeeride kovalentne seondumine peptiididele aeglustab eliminatsiooni vereringest eri mehhanismide abil, sealhulgas vähenenud neerukliirensi, vähenenud proteolüüsi ja vähenenud immunogeensuse tõttu. Sellest lähtuvalt on tsertolizumabpegool PEG`iga konjugeeritud antikeha Fab' fragment, mis pikendab Fab' fragmendi lõplikku plasma eliminatsiooni poolväärtusaega ja on seetõttu võrreldav terve antikeha eliminatsiooniga. Kõigi testitud annuste puhul oli eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) ligikaudu 14 päeva.

Reumatoidartriidiga patsientide populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides oli kliirens pärast subkutaanset manustamist 21,0 ml tunnis, isikutevaheline varieeruvus oli 30,8% (CV) ja juhupõhine varieeruvus 22,0%. Hindamisel varasema ELISA meetodi kasutamine põhjustab tsertolizumabpegooli vastaste antikehade olemasolu kliirensi suurenemist ligikaudu kolm korda. Võrreldes 70 kg kaaluva isikuga, on kliirens vastavalt 29% madalam (kehakaal 40 kg) ja 38% kõrgem (kehakaal 120 kg). Psoriaasiga patsientidel oli kliirens pärast subkutaanset manustamist 14 ml tunnis, isikutevaheline varieeruvus oli 22,2% (CV).

Fab' fragment sisaldab valguühendeid ja arvatakse, et degradeeritakse proteolüüsil peptiidideks ja aminohapeteks. Dekonjugeeritud PEG komponent elimineeritakse kiirelt plasmast ja eritatakse teadmata määral renaalselt.

Eriühmad

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni häire mõju tsertolizumabpegooli või selle PEG-fraktsiooni farmakokineetikale käsitlevaid spetsiifilisi kliinilisi uuringuid ei ole teostatud. Siiski ei leitud kerge neerukahjustusega patsientide populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides toimet kreatiniini kliirensile. Annustamissoovituste andmiseks mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidele ei ole piisavalt andmeid. Arvatakse, et tsertolizumabpegooli PEG-fraktsiooni farmakokineetika on sõltuv neerufunktsioonist, kuid seda ei ole neerufunktsiooni häirega patsientidel hinnatud.

Maksakahjustus

Spetsiifilisi kliinilisi uuringuid maksafunktsiooni häire mõjust tsertolizumabpegooli farmakokineetikale ei ole tehtud.

Eakad patsiendid (≥ 65 -aastased)

Eakatel patsientidel ei ole spetsiifilisi kliinilisi uuringuid tehtud. Siiski ei leitud vanusest tulenevat mõju farmakokineetilistele analüüsidele reumatoidartriidiga patsientide üldpopulatsioonis, kus 78 patsienti (13,2% patsientide populatsioonist) olid üle 65-aastased ja kõige vanem patsient oli 83-aastane. Vanusest tulenevat mõju populatsiooni farmakokineetilistele analüüsidele ei leitud naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel.

Rasedus

Kliinilises uuringus manustati 21 naisele Cimzia't säilitusannuses 200 mg või 400 mg iga 2 nädala järel või 400 mg iga 4 nädala järel raseduse ajal ja vähemalt 13 nädala jooksul pärast sünnitust (vt lõik 4.6).

Populatsiooni farmakokineetika mudeli põhjal oli Cimzia süsteemse kontsentratsiooni mediaan uuritud annustamisskeemide korral raseduse ajal hinnaguliselt 22% (AUC) ja 36% (C_{min}) madalam (suurimat vähenemist täheldati kolmandal trimestril) kui pärast sünnitust või mitterasedatel isikutel.

Kuigi tsertolizumabpegooli plasmakontsentratsioonid olid raseduse ajal madalamad kui pärast sünnitust, olid need siiski kontsentratsioonivahemikus, mida täheldati psoriaasi, aksiaalse spondüloartriidi ja reumatoidartriidiga mitterasedatel täiskasvanud patsientidel.

Sugu

Tsertolizumabpegooli farmakokineetika analüüs ei näidanud soost tulenevat mõju. Kuna kliirens langeb kehakaalu langedes, siis naistel võib esineda mõnevõrra suurem üldine tsertolizumabpegooli toime.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Reumatoidartriidiga patsientide populatsiooni analüüs II ja III faasi kliinilistes uuringutes näitas ekspositsiooni-vastuse suhte olemasolu tsertolizumabpegooli keskmise plasmakontsentratsiooni annuse intervalli (C_{avg}) jooksul ja selle efektiivsuse (ACR 20 ravivastuse definitsiooni) vahel. Tüüpiline C_{avg} , mis tekitab 50% maksimaalsest ACR 20 ravivastuse tõenäosusest (EC50) oli 17 µg/ml (95% CI: 10-23 µg/ml). Ka psoriaasiga patsientide III faasi kliinilises uuringus määrati kindlaks tsertolizumabpegooli plasmakontsentratsiooni ja PASI vaheline populatsiooni ekspositsiooni ja ravivastuse vaheline suhe, saades EC90-ks 11,1 µg/ml.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistes ohutuse juhtuuringutes kasutati pikasabalisi makaake. Rottidel ja ahvidel täheldati inimesele manustatavatest suuremates annustes histopatoloogiat paljude organite (lümfisõlmed, süsteakoht, põrn, neerupealised, emakas, emakakael, aju koroidaalpleksus ja selle epiteelrakud) rakulises vakuolisatsioon, mis ilmnes peamiselt makrofaagides. Tõenäoliselt on selle põhjustanud PEG rakuline kogunemine. *In vitro* funktsionaalsed uuringud inimese vakuoliseeritud makrofaagidega näitasid kõikide funktsionaalsete omaduste säilimist. Uuringud rottidega näitasid, et > 90% manustatud PEG-st elimineeriti 3 kuu jooksul peale ühekordset annust, peamine eritumine toimus uriini kaudu.

Tsertolizumabpegool ei oma ristreaktsioone närilise TNF-ga. Seetõttu on reproduktiivtoksilisuse uuringud teostatud homoloogse roti TNF-i äratundva reagentiga. Nende andmete väärtus riskide hindamisel inimesel võib olla limiteeritud. Ei täheldatud toimet emaslooma heaolule või fertiilsusele, embrüo-fetaalse, peri- ja postnataalsetele reproduktiivsuse näitajatele rottidel, kus uurimiseks kasutati näriliste rotivastast TNF- α PEGüleeritud Fab'i (cTN3 PF) järgneva püsiva TNF- α supressiooniga. Isastel rottidel leiti seemnerakkude vähenenud liikumist ja seemnerakkude arvu langust.

Jaotuvus-uuringud on näidanud, et cTN3 PF ülekannet platsenta ja piima kaudu lootele ja vastsündinule on ebaoluline. Tsertolizumabpegool ei seonu inimese vastsündinu Fc retseptoriga (FcRn). *Ex vivo* andmed inimese suletud tsirkulatsiooniga platsentaarbarjääri mudeliga viitavad, et imendumine loote vereringesse on väike või tühine. Lisaks näitavad FcRn-vahendatud transstsütoosi uuringud inimese FcRn'iga transfekteeeritud rakkudel, et ülekannet on ebaoluline (vt lõik 4.6).

Prekliinilistes uuringutes ei ilmnenud ei mutageenset ega klastogeenset toimet. Uuringuid tsertolizumabpegooli kartsinogeensuse kohta ei ole tehtud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaat
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Vt ka lõik 6.4 kõlblikkusaega säilitamisel toatemperatuuril maksimaalselt kuni 25°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida annusti kolbampull välispakendis, valguse eest kaitstult.

Annusti kolbampulle võib hoida toatemperatuuril (kuni 25°C) ühe maksimaalselt 10-päevase perioodi jooksul, valguse eest kaitstult. Selle perioodi lõpuks **tuleb** annusti kolbampullid **ära kasutada või ära visata**.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml annusti kolbampull sisaldab süstlit (tüüp I klaas) varbkolvi korgiga (bromobutüülist kummikorgiga). Süstel sisaldab 200 mg tsertolizumabpegooli. Nõelakate on stüreenbutadieenkummist, mis sisaldab loodusliku kummilateksi derivaati (vt lõik 4.4).

Pakendis on 2 annusti kolbampulli ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest.

Mitmikpakendis on 6 (3x2) annusti kolbampulli ja 6 (3x2) alkoholiga niisutatud lapikest.

Mitmikpakendis on 10 (5x2) annusti kolbampulli ja 10 (5x2) alkoholiga niisutatud lapikest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ülevaatliku juhendi Cimzia annusti kolbampulli ettevalmistamiseks ja manustamiseks leiate pakendi infolehest ning elektromehaanilise süsteseadmega „ava“ kaasasolevast kasutusjuhendist.

Ravim on ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/544/008

EU/1/09/544/009

EU/1/09/544/010

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.10.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16.05.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu/>

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toiminguid ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

• **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab tagama, et enne ravimi turuletoomist saavad kõik arstid, kes kirjutavad välja/kasutavad ravimit Cimzia, arsti informatsiooni paki, mis koosneb järgmistest osadest:

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Patsiendi meeldetuletuskaart

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp (2 süstlit ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cimzia 200 mg süstelahus süstlis
tsertolizumabpegool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 200 mg tsertolizumabpegooli ühes ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumatsetaat, naatriumkloriid ja süstevesi.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
2 ühekordset süstlit
2 alkoholiga niisutatud lapikest

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/544/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Cimzia 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**6ne mitmikpakend (3 pakendit, igas 2 süstlit ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest)
(sinine raam)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cimzia 200 mg süstelahus süstlis
tsertolizumabpegool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 200 mg tsertolizumabpegooli ühes ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumatsetaat, naatriumkloriid ja süstevesi.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
Mitmikpakend: 6 (3x2) ühekordset süstlit ja 6 (3x2) alkoholiga niisutatud lapikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/544/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Cimzia 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**10ne mitmikpakend (5 pakendit, igas 2 süstlit ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest)
(sinine raam)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cimzia 200 mg süstelahus süstlis
tsertolizumabpegool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 200 mg tsertolizumabpegooli ühes ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumatsetaat, naatriumkloriid ja süstevesi.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
Mitmikpakend: 10 (5x2) ühekordset süstlit ja 10 (5x2) alkoholiga niisutatud lapikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/544/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Cimzia 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Mitmikpakendis (6) sisalduv vahepakend (2 süstlit ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest) (ilma sinise raamita)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cimzia 200 mg süstelahus süstlis
tsertolizumabpegool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 200 mg tsertolizumabpegooli ühes ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumatsetaat, naatriumkloriid ja süstevesi.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
2 ühekordset süstlit
2 alkoholiga niisutatud lapikest
Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/544/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Cimzia 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Mitmikpakendis (10) sisalduv vahepakend (2 süstlit ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest) (ilma sinise raamita)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cimzia 200 mg süstelahus süstlis
tsertolizumabpegool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 200 mg tsertolizumabpegooli ühes ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumatsetaat, naatriumkloriid ja süstevesi.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
2 ühekordset süstlit
2 alkoholiga niisutatud lapikest
Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/544/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Cimzia 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Välispakend (2 nõelakaitsega süstlit ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cimzia 200 mg süstelahus süstlis
tsertolizumabpegool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 200 mg tsertolizumabpegooli ühes ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumatsetaat, naatriumkloriid ja süstevesi.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
2 ühekordset nõelakaitsega süstlit
2 alkoholiga niisutatud lapikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutamiseks ainult meditsiinitöötajale.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/544/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Cimzia 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL SÜSTLIT ÜMBRITSEVA ALUSE TEKST
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cimzia 200 mg süstelahus süstlis
tsertolizumabpegool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

UCB

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp (2 pen-süstlit ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cimzia 200 mg süstelahus pen-süstlis
tsertolizumabpegool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 200 mg tsertolizumabpegooli ühes ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumatsetaat, naatriumkloriid ja süstevesi.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis (AutoClicks)
2 ühekordset AutoClicks pen-süstlit
2 alkoholiga niisutatud lapikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/544/005

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

Cimzia 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**6 pen-süstliga mitmikpakendi karp (3 pakendit, igas 2 pen-süstlit ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest)
(sinine raam)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cimzia 200 mg süstelahus pen-süstlis
tsertolizumabpegool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 200 mg tsertolizumabpegooli ühes ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumatsetaat, naatriumkloriid ja süstevesi.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis (AutoClicks)
Mitmikpakend: 6 (3x2) ühekordset AutoClicks pen-süstlit ja 6 (3x2) alkoholiga niisutatud lapikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/544/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Cimzia 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**10 pen-süstliga mitmikpakendi karp (5 pakendit, igas 2 pen-süstlit ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest)
(sinine raam)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cimzia 200 mg süstelahus pen-süstlis
tsertolizumabpegool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 200 mg tsertolizumabpegooli ühes ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumatsetaat, naatriumkloriid ja süstevesi.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis (AutoClicks)
Mitmikpakend: 10 (5x2) ühekordset AutoClicks pen-süstlit ja 10 (5x2) alkoholiga niisutatud lapikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/544/007

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Cimzia 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Mitmikpakendis (6) sisalduv vahepakend (2 pen-süstlit ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest) (ilma sinise raamita)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cimzia 200 mg süstelahus pen-süstlis
tsertolizumabpegool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 200 mg tsertolizumabpegooli ühes ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumatsetaat, naatriumkloriid ja süstevesi.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis (AutoClicks)
2 ühekordset AutoClicks pen-süstlit
2 alkoholiga niisutatud lapikest
Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/544/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Cimzia 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Mitmikpakendis (10) sisalduv vahepakend (2 pen-süstlit ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest) (ilma sinise raamita)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cimzia 200 mg süstelahus pen-süstlis
tsertolizumabpegool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 200 mg tsertolizumabpegooli ühes ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumatsetaat, naatriumkloriid ja süstevesi.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis (AutoClicks)
2 AutoClicks pen-süstlit
2 alkoholiga niisutatud lapikest
Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/544/007

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Cimzia 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Karp (2 annusti kolbampulli ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cimzia 200 mg süstelahus annusti kolbampullis
tsertolizumabpegool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annusti kolbampull sisaldab 200 mg tsertolizumabpegooli ühes ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumatsetaat, naatriumkloriid ja süstevesi.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus annusti kolbampullis
2 ühekordset annusti kolbampulli
2 alkoholiga niisutatud lapikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida annusti kolbampull välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/544/008

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Cimzia 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**6 annusti kolbampulliga mitmikpakendi karp (3 pakendit, igas 2 annusti kolbampulli ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest)
(sinine raam)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cimzia 200 mg süstelahus annusti kolbampullis
tsertolizumabpegool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annusti kolbampull sisaldab 200 mg tsertolizumabpegooli ühes ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumatsetaat, naatriumkloriid ja süstevesi.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus annusti kolbampullis
Mitmikpakend: 6 (3x2) ühekordset annusti kolbampulli ja 6 (3x2) alkoholiga niisutatud lapikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida annusti kolbampull välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/544/009

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Cimzia 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**10 annusti kolbampulliga mitmikpakendi karp (5 pakendit, igas 2 annusti kolbampulli ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest)
(sinine raam)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cimzia 200 mg süstelahus annusti kolbampullis
tsertolizumabpegool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annusti kolbampull sisaldab 200 mg tsertolizumabpegooli ühes ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumatsetaat, naatriumkloriid ja süstevesi.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus annusti kolbampullis
Mitmikpakend: 10 (5x2) ühekordset annusti kolbampulli ja 10 (5x2) alkoholiga niisutatud lapikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida annusti kolbampull välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/544/010

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Cimzia 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Mitmikpakendis (6) sisalduv vahepakend (2 annusti kolbampulli ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest) (ilma sinise raamita)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cimzia 200 mg süstelahus annusti kolbampullis
tsertolizumabpegool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annusti kolbampull sisaldab 200 mg tsertolizumabpegooli ühes ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumatsetaat, naatriumkloriid ja süstevesi.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus annusti kolbampullis
2 ühekordset annusti kolbampulli
2 alkoholiga niisutatud lapikest
Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida annusti kolbampull välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/544/009

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Cimzia 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**Mitmikpakendis (10) sisalduv vahepakend (2 annusti kolbampulli ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest)
(ilma sinise raamita)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cimzia 200 mg süstelahus annusti kolbampullis
tsertolizumabpegool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annusti kolbampull sisaldab 200 mg tsertolizumabpegooli ühes ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumatsetaat, naatriumkloriid ja süstevesi.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus annusti kolbampullis
2 ühekordset annusti kolbampulli
2 alkoholiga niisutatud lapikest
Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida annusti kolbampull välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/544/010

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Cimzia 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI/PEN-SÜSTLI/ANNUSTI KOLBAMPULLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Cimzia 200 mg süstelahus
tsertolizumabpegool
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Cimzia 200 mg süstelahus süstlis tsertolizumabpegool

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Cimzia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Cimzia kasutamist
3. Kuidas Cimzia't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cimzia't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

Arst annab teile ka "Patsiendi meeldetuletuskaardi", mis sisaldab vajalikku ohutusteavet enne ravi alustamist Cimzia'ga ja teavet Cimzia ravi kohta. Hoidke „Patsiendi meeldetuletuskaart“ kaasas.

1. Mis ravim on Cimzia ja milleks seda kasutatakse

Cimzia sisaldab toimeainet tsertolizumabpegooli, mis on humaniseeritud antikeha fragment. Antikehad on valgud, mis spetsiifiliselt tunnevad ära ja seostuvad teiste valkudega. Cimzia seostub kehas oleva spetsiifilise valguga, mida nimetatakse tuumorinekroosifaktoriks α (TNF α). Sealjuures blokeerib Cimzia TNF α -d ja vähendab põletikulisi haigusi, nagu reumatoidartriit, aksiaalne spondüloartriit, psoriaatiline artriit ja psoriaas. TNF- α -ga seonduvad ravimeid nimetatakse ka TNF-blokeerijateks.

Cimzia on mõeldud järgmiste põletikuliste haiguste raviks täiskasvanutel:

- **reumatoidartriit,**
- **aksiaalne spondüloartriit** (sh anküloseeriv spondüliit ja aksiaalne spondüloartriit ilma radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta),
- **psoriaatiline artriit,**
- **naastuline psoriaas.**

Reumatoidartriit

Cimzia on näidustatud reumatoidartriidi raviks. Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus. Mõõduka või raske aktiivse reumatoidartriidi korral võib teile anda alguses teisi ravimeid, tavaliselt metotreksaati. Kui teie ravivastus ei ole piisav, siis antakse teile reumatoidartriidi raviks Cimzia't koos metotreksaadiga. Kui teie arst otsustab, et metotreksaat ei ole sobilik, võib Cimzia't kasutada üksi.

Cimzia't koos metotreksaadiga võib kasutada ka raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ilma eelneva ravita metotreksaadi või teiste ravimitega.

Cimzia't koos metotreksaadiga kasutatakse:

- teie haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks,
- liigeskõhre ja luude kahjustuse aeglustamiseks,
- füüsilise funktsiooni ja igapäevaste tegevuste parandamiseks.

Anküloseeriv spondüliit ja aksiaalne spondüloartriit ilma anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta

Cimzia on näidustatud raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi ja aksiaalse spondüloartriidi ilma anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta (mõnikord nimetatakse seda mitte-radiograafilise aksiaalne spondüloartriit) raviks. Need haigused on lülisamba põletikulised haigused. Kui teil on diagnoositud anküloseeriv spondüliit või mitte-radiograafilise aksiaalne spondüloartriit, siis antakse teile alguses teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt, siis määratakse teile Cimzia, et:

- vähendada haiguse sümptomeid ja nähtusid,
- parandada teie füüsilist funktsiooni ja võimekust igapäevases elus.

Psoriaatiline artriit

Cimzia on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi raviks. Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mis esineb tavaliselt koos psoriaasiga. Kui teil on diagnoositud psoriaatiline artriit, siis antakse teile alguses teisi ravimeid, tavaliselt metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt, siis määratakse teile Cimzia koos metotreksaadiga, et:

- vähendada haiguse sümptomeid ja nähtusid,
- parandada teie füüsilist funktsiooni ja võimekust igapäevases elus.

Kui teie arst otsustab, et metotreksaat ei ole sobilik, võib Cimzia't kasutada üksi.

Naastuline psoriaas

Cimzia't kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks. Naastuline psoriaas on põletikuline nahahaigus, mis võib kahjustada ka teie peanahka ja küüsi.

Cimzia't kasutatakse nahapõletiku ja teie haiguse teiste tunnuste ja sümptomite vähendamiseks.

2. Mida on vaja teada enne Cimzia kasutamist

Cimzia't ei tohi kasutada

- kui te olete tsertolizumabpegooli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **ALLERGILINE** (ülitundlik).
- kui teil on raske infektsioon, sealhulgas aktiivne **TUBERKULOOS (TB)**.
- kui teil on mõõdukas kuni raske **SÜDAMEPUUDULIKKUS**. Rääkige oma arstile, kui teil on olnud või on praegu raskeid südameprobleeme.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage enne Cimzia kasutamist nõu oma arstiga, kui järgnevad tingimused käivad teie kohta:

Allergilised reaktsioonid

- Kui teil tekivad **ALLERGILISED REAKTSIOONID** (pingsustunne rindkeres, vilistav hingamine, pearinglus, tursed või lööve) lõpetage Cimzia kasutamine ja võtke **KOHE** ühendust oma arstiga. Mõned neist reaktsioonidest võivad tekkida pärast Cimzia esmakordset manustamist.
- Kui teil on kunagi olnud allergiline reaktsioon lateksile.

Infektsioonid

- Kui teil on olnud **KORDUVAID** või **OPORTUNISTLIKKE INFEKTSIOONE** või teisi seisundeid, mis suurendavad infektsioonide tekke riski (nagu ravi immunosupressantidega; need on ravimid, mis võivad vähendada organismi võimet võidelda nakkustega).
- Kui teil on infektsioone või teil tekivad sümptomid, nagu palavik, haavad, väsimus või probleemid hammastega. Cimzia-ravi ajal võivad teil infektsioonid tekkida kergemini, kaasa arvatud rasked või harvadel juhtudel eluohtlikud infektsioonid.
- Kuna Cimzia-ravi saanud patsientidel on kirjeldatud **TUBERKULOOSI (TB)** juhtumeid, kontrollib arst teid enne ravi alustamist tuberkuloosinähtude suhtes. See hõlmab küsitlust põetud haiguste kohta, rindkere röntgenülesvõtet ja tuberkuliiniproovi. Andmed nende uuringute kohta tuleb kirja panna patsiendi meeldetuletuskaardile. Kui teil diagnoositakse latentne („puhkeseisundis”) tuberkuloos, võib olla vajalik tuberkuloosivastane profülaktiline ravi enne Cimzia-ravi alustamist. Harvadel juhtudel on vaatamata ennetavale ravile aktiveerunud

tuberkuloos ravi ajal uuesti. On väga tähtis, et räägiksite arstile, kui olete kunagi põdenud tuberkuloosi või olnud lähikontaktis tuberkuloosiga. Kui teil tekivad Cimzia-ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosinäht (püsiv köha, kaalulangus, loidus, väike palavik) või avaldub mõni muu nakkus, teatage sellest viivitamatult oma arstile.

- Kui teil on risk saada või teil on juba diagnoositud latentne või aktiivne **B-HEPATIIT** (HBV), võib Cimzia tõsta HBV aktiveerumise riski kandjatel. Kui see tekib, peate Cimzia kasutamise lõpetama. Enne Cimzia-ravi alustamist peab teie arst teid kontrollima HBV suhtes.

Südamepuudulikkus

- Kui teil on kerge **SÜDAMEPUUDULIKKUS** ja saate raviks Cimzia't, jälgib arst hoolikalt teie südamepuudulikkuse seisundit. Tähtis on teatada arstile, kui teil on varem olnud või on praegu tõsine südamehäire. Kui teil tekivad uued või süvenevad senised südamepuudulikkuse nähud (nt hingeldus, jalgade turse), võtke kohe ühendust oma arstiga. Teie arst võib otsustada ravi Cimzia'ga lõpetada.

Vähkkasvaja

- Cimzia või teiste TNF-blokaatorite ravi ajal on aeg-ajalt teatatud teatud tüüpi **VÄHKKASVAJATE** tekkest. Pikaajase raske reumatoidartriidi korral võib keskmine risk haigestuda lümfisüsteemi haigesse vähki ehk lümfoomi olla kõrgem. Kui te kasutate Cimzia't, võib risk haigestuda lümfoomi või mõnda teise vähivormi suurened. Lisaks on Cimzia't kasutavate patsientide hulgas aeg-ajalt teatatud mitte-melanoomse nahavähi juhtudest. Kui Cimzia-ravi ajal või pärast seda tekivad uued nahamuutused, rääkige sellest oma arstile.
- Lastel ja teismelistel, kes said ravi TNF-blokaatoritega, on esinenud vähijuhtumeid, kaasa arvatud harvaesinevaid vähitüüpe, mis mõnikord on lõppenud surmaga (vt lõik „Lapsed ja noorukid“).

Teised häired

- Cimzia-ravi võib põhjustada vähi suurenenud riski kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel ja neil, kes suitsetavad palju. Kui teil on diagnoositud KOK või te suitsetate palju, peate arutama arstiga, kas teile sobib ravi TNF-blokeerijaga.
- Kui teil on närvisüsteemi häired, nagu *sclerosis multiplex*, otsustab teie arst, kas te võite Cimzia't kasutada.
- Mõnedel patsientidel ei suuda organism toota piisavalt vererakke, mis võitlevad infektsioonidega või aitavad peatada verejookse. Kui teil tekib palavik, mis ei lähe üle, teil tekivad kergesti verejooksud ja verevalumid või olete väga kahvatu, võtke kohe ühendust oma arstiga. Teie arst võib otsustada ravi Cimzia'ga lõpetada.
- Harva võivad tekkida nähud, mis viitavad haigusele nimetusega luupus (nt püsiv lööve, palavik, liigesevalu ja väsimus). Kui teil ilmnevad sellised nähud, võtke ühendust oma arstiga. Teie arst võib otsustada ravi Cimzia'ga lõpetada.

Vaktsineerimine

- Kui teid on vaktsineeritud või teil on see plaanis, siis rääkige sellest oma arstile. Teatud (elus-) vaktsiine ei tohi Cimzia-ravi ajal kasutada.
- Teatud vaktsineerimised võivad põhjustada nakkusi. Kui te saite Cimzia't oma raseduse ajal, siis võib teie lapsel olla oht saada selline nakkus ligikaudu 5 kuu jooksul pärast seda, kui saite raseduse ajal viimase Cimzia annuse. On oluline rääkida Cimzia kasutamisest oma lapse arstile ja ülejäänud meditsiinipersonalile, siis nad saavad otsustada, millal teie last vaktsineerida.

Operatsioonid või stomatoloogilised protseduurid

- Rääkige oma arstiga, kui teil on plaanis mõni operatsioon või stomatoloogiline protseduur. Rääkige oma kirurgile või hambaarstile, et te saate Cimzia-ravi ja näidake oma patsiendi meeldetuletuskaarti.

Lapsed ja noorukid

Cimzia't ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Cimzia

Cimzia't **EI TOHI** kasutada koos teiste reumatoidartriidi ravimitega:

- anakinra
- abatsept

Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.

Cimzia't võib kasutada koos

- metotreksaadi
- kortikosteroidide või
- valuravimitega, kaasa arvatud mittesteroidsed põletikuvastased ravimid.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Cimzia't tuleb raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral. Kui olete rasestumisvõimeline naine, pidage nõu oma arstiga, millised rasestumisvastased ravimid on Cimzia kasutamise ajal piisavad. Rasedust planeerivate naiste puhul kaaluda rasestumisvastaste vahendite kasutamise jätkamist 5 kuu jooksul pärast viimast Cimzia annust.

Kui te olete saanud Cimzia't oma raseduse ajal, siis võib teie lapsel olla suurem nakkusoht. On oluline rääkida Cimzia kasutamisest oma lapse arstile ja ülejäänud meditsiinipersonalile enne kui laps saab mis tahes vaktsiini (lisainformatsiooni vaadake lõigust „Vaktsineerimine“).

Cimzia't võib kasutada imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Cimzia'l võib olla vähene mõju teie võimele autot juhtida ja masinatega töötada. Peale Cimzia manustamist võib esineda pearinglust (sh ruumi pöörlemise tunnet, hägusat nägemist ja väsimust).

Cimzia sisaldab naatriumatsetaati ja naatriumkloriidi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 400 mg kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Cimzia't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Reumatoidartriit

- **Algannus** reumatoidartriidiga täiskasvanutel on 400 mg **nädalatel 0, 2 ja 4**
- Sellele järgneb **säilitusannus** 200 mg iga 2 nädala järel. Kui ravim leevendab teie haigust, võib teie arst määrata **alternatiivse säilitusannuse** 400 mg iga 4 nädala järel.
- Cimzia kasutamise ajal jätkub ravi metotreksaadiga. Kui teie arst otsustab, et metotreksaat ei ole sobilik, võib Cimzia't kasutada üksi.

Aksiaalne spondüloartriit

- **Algannus** aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutel on 400 mg **nädalatel 0, 2 ja 4**.
- Sellele järgneb **säilitusannus** 200 mg iga 2 nädala järel (alates nädalast 6) või 400 mg iga 4 nädala järel (alates nädalast 8) vastavalt teie arsti korraldustele. Kui olete kasutanud Cimzia't vähemalt 1 aasta jooksul ja see ravim toimib, võib arst määrata teile vähendatud säilitusannuse 200 mg iga 4 nädala järel.

Psoriaatiline artriit

- **Algannus** psoriaatilise artriidiga täiskasvanutel on 400 mg **nädalatel 0, 2 ja 4**
- Sellele järgneb **säilitusannus** 200 mg iga 2 nädala järel. Kui ravim leevendab teie haigust, võib teie arst määrata **alternatiivse säilitusannuse** 400 mg iga 4 nädala järel.
- Cimzia kasutamise ajal jätkub ravi metotreksaadiga. Kui teie arst otsustab, et metotreksaat ei ole sobilik, võib Cimzia't kasutada üksi.

Naastuline psoriaas

- Algannus naastulise psoriaasiga täiskasvanutele on 400 mg iga 2 nädala järel (mida manustatakse 0-nädalal, 2. ja 4. nädalal).
- Sellele järgneb säilitusannus 200 mg iga 2 nädala järel või 400 mg iga 2 nädala järel vastavalt teie arsti juhistele.

Kuidas Cimzia't manustatakse

Cimzia't manustab tavaliselt erialaarst või tervishoiutöötaja. Cimzia manustatakse teile kas ühe (200 mg) või kahe (400 mg) nahaaluse (subkutaanse; lühend s.c.) süstina. Tavaliselt süstitakse see reiele või kõhule. Ärge siiski süstige punetusega, verevalumiga või kõvastunud nahapiirkonda.

Juhised Cimzia endale süstimiseks

Pärast vastavat juhendamist võib teie arst lubada teil Cimzia't süstida üksi. Palun lugege Cimzia süstimise kohta selle infolehe lõpus olevat juhendit.

Kui teie arst on teil lubanud Cimzia't ise süstida, siis peaksite laskma oma arstil end kontrollida, enne kui jätkate endale süstimist:

- 12 nädala möödumisel, kui teil on reumatoidartriit, aksiaalne spondüloartriit või psoriaatiline artriit, või
- 16 nädala möödumisel, kui teil on naastuline psoriaas.

See on vajalik, et arst saaks otsustada, kas Cimzia-ravi toimib teile või on vaja kaaluda muu ravi kasutamist.

Kui te kasutate Cimzia't rohkem kui ette nähtud

Kui teie arst on teil lubanud Cimzia't ise süstida ja te süstite Cimzia't kogemata sagedamini, kui ette nähtud, rääkige sellest oma arstile. Võtke alati patsiendi meeldetuletuskaart ja Cimzia välispakend endaga kaasa, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Cimzia't kasutada

Kui teie arst on teil lubanud Cimzia't ise süstida ja te unustate ennast süstida, süstige järgmine Cimzia annus kohe, kui see teile meenub. Seejärel pidage nõu oma arstiga ja süstige järgmised annused vastavalt juhistele.

Kui te lõpetate Cimzia kasutamise

Ärge lõpetage Cimzia kasutamist ilma oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teavitage **KOHE** oma arsti, kui te märkate järgnevaid kõrvaltoimeid:

- raske lööve, nõgeslööve või teised allergilise reaktsiooni sümptomid (urtikaaria)
- näo, käte, jalgade turse (angioödeem)
- hingamis- või neelamisraskused (erinevatel põhjustel)
- hingamisraskus, mis nõuab pingutatud hingamist või tekib pikaliasendis või jalgade turse (südamepuudulikkus)
- verehäirete sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumid, verejooks, kahvatus (pantsütopeenia, aneemia, madal trombotsüütide arv, madal leukotsüütide arv)

- tõsised nahalööbed. Need võivad esineda näiteks punakate punktisarnaste maakulitena või ringikujuliste laikudena, kusjuures sageli on nende keskel villid, esineda võib naha koorumine, suu, kõri, nina, suguelundite ja silmade haavandid, millele võib eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid. (Stevens-Johnsoni sündroom)

Pidage nõu oma arstiga **NII KIIRESTI KUI VÕIMALIK**, kui te märkate järgnevaid kõrvaltoimeid:

- infektsiooninähud, nagu palavik, väsimus, haavad, hammaste probleemid, valulik urineerimine
- nõrkus- ja väsimustunne
- köha
- torkimistunne
- tuimus
- topeltnägemine
- käe või jala nõrkus
- verevalum või haavand, mis ei parane

Ülalpool kirjeldatud sümptomid võivad olla mõne Cimzia kasutamisel teatatud ja allpool loetletud kõrvaltoime tunnuseks:

Sage (võivad esineda kuni 1-l kasutajal 10-st):

- bakteriaalsed infektsioonid ükskõik millises kohas („mädakogumik”)
- viirusinfektsioonid (sh külmahaavandid, võõtohatis ja gripp)
- palavik
- kõrge vererõhk
- lööve või sügelemine
- peavalud (sh migreen)
- tundlikkushäired, nagu tuimus, torkimine, põletustunne
- nõrkustunne ja üldine halb enesetunne
- valu
- muutused vereanalüüsis
- maksahäired
- manustamiskoha reaktsioonid
- iiveldus

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1-l kasutajal 100-st):

- allergilised seisundid, sh allergiline nohu ja allergilised reaktsioonid ravimitele (sh anafülaktiline šokk)
- antikehad normaalsete kudede vastu
- vere- ja lümfisüsteemi kasvajak (nt lümfoom ja leukeemia)
- parenhümatossete organite kasvajak
- nahavähid, naha vähieelsed muutused
- healoomulised kasvajak ja tsüstid (sh nahakasvajak)
- südamehäired, sh südamelihase nõrgenemine, südamepuudulikkus, südameinfarkt, rindkere ebamugavustunne või pigistustunne, ebanormaalne südame rütm, sh ebaregulaarne südametöö
- tursed (näo või jalgade tursed)
- luupuse (sidekoe immuunhaiguse) sümptomid (liigesvalu, nahalööve, valgustundlikkus ja palavik)
- veresoonte põletik
- sepsis (rasked infektsioonid, mis võivad viia organite puudulikkuse, šoki tekkeni või surmani)
- tuberkuloossed infektsioonid
- seeninfektsioonid (tekivad organismi vastupanuvõime alanemisel)
- hingamisteede häired ja põletikud (sh astma, hingamispuudulikkus, köha, ninakinnisus, kopsukelmepõletik või hingamisraskused)
- mao häired, sh vedeliku kogunemine kõhuõõnde, haavandid (sh suus), perforatsioon (mulgustumine), kõhupuhitus, põletik, kõrvetised, maohappe tagasiheide, suukuivus
- sapihäired
- lihashäired, sh tõusnud lihasensüümide tase
- muutused vere erinevate soolade tasemes

- muutused vere kolesterooli ja -rasvade tasemes
- verehüübed veenides või kopsudes
- verejooksud või verevalumid
- vererakkude arvu muutused, sh madal punavererakkude arv (aneemia), langenud trombotsüütide arv, suurenenud trombotsüütide arv
- lümfisõlmede suurenemine
- gripilaadsed sümptomid, külmavärinad, muutunud temperatuuritundlikkus, öine higistamine, kuumad hood
- ärevus ja meeleoluhäired, nagu depressioon, söögiisu muutused, kaalum muutused
- tinnitus (heli kõrvus)
- vertiigo (peapööritus)
- minestustunne, sh teadvuse kaotus
- närvide häired jäsemetes, sh tuimus, torkimine, põletustunne, pearinglus, treemor
- nahahäired, nagu psoriaasi teke või ägenemine, nahapõletik (nagu ekseem), higinäärmete häired, haavandid, valgustundlikkus, akne, juuste kadu, naha värvuse muutused, küünte lõhenemine, nahakuivus ja vigastused
- kuulmise halvenemine
- neerude ja kuseteede häired, sh neerufunktsiooni halvenemine, veri uriinis, urineerimishäired
- menstruaaltsükli häired, sh verevoolu puudumine, suurenenud või ebaregulaarne verejooks
- rinnanäärme häired
- silma- ja silmalaugude põletik, nägemishäired, pisaravoolu häired
- mõne verenäitaja tõus (vere alkaalse fosfataasi tõus)
- pikenenud koagulatsioonitesti (verehüübimise) aeg

Harv (võivad esineda kuni 1-l kasutajal 1000-st):

- sooletrakti vähk, melanoom
- kopsuhaigus (interstitsiaalne kopsuhaigus, pneumoniit)
- insult, veresoonte ummistumine (arterioskleroos), verevarustushäire, mis muudab varbad ja sõrmed tuimaks ning kahvatuks (Raynaud' sündroom), võrkjas-lillakas naha värvuse muutus, nahaaluste väikeste veenide nähtavaks muutumine
- perikardiaalne põletik
- südame arütmia
- suurenenud põrn
- erütrotsüütide massi suurenemine
- ebanormaalne leukotsüütide morfoloogia
- sapipõie kivide teke
- neeruhäired (sh nefriit)
- immuunsüsteemi häired, nagu sarkoidoos (lööve, liigesvalu, palavik), seerumtõbi, rasvkoe põletik, angioneurootiline turse (huulte, näo, kõriturse)
- kilpnäärme häired (struuma, väsimus, kaalulangus)
- rauasisalduse tõus
- vere kusihaige tõus
- enesetapukatsed, vaimsed häired, deliirium
- kuulmisega ja nägemisega seotud närvide ning näonärvi põletik, koordinatsiooni või tasakaalu häired
- kiirenenud sooletegevus
- fistul (kahe organi vaheline ühendus) (kõik asukohad)
- suu häired, sh valu neelamisel
- naha ketendamine, villid, juuste tekstuuri muutused
- seksuaalhäired
- krampid
- dermatomüosiidist tingitud seisundi halvenemine (lihaste nõrkusega kaasneb nahalööve)
- Stevens-Johnsoni sündroom (tõsine nahakahjustus, mille varajased sümptomid on halb enesetunne, palavik, peavalu ja lööve)
- põletikuline nahalööve (multiformne erüteem)
- lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakasvilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel)

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- sclerosis multiplex*
- Guillain-Barré sündroom*
- merkelirakk-kartsinoom (pahaloomuline nahakasvaja)*
- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena.

* Neid kõrvaltoimeid on seostatud seda tüüpi ravimitega, kuid seos Cimzia'ga on teadmata

Muud kõrvaltoimed

Cimzia kasutamisel teiste näidustuste korral on teatatud järgnevatest aeg-ajalt esinevatest kõrvaltoimetest:

- seedetrakti stenoos (seedesüsteemi osa ahenemine)
- seedetrakti obstruktsioon (seedesüsteemi ummistus)
- üldine füüsilise tervise halvenemine
- spontaanne abort
- azoospermia (sperma puudumine)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cimzia't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstlil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Süstleid võib hoida toatemperatuuril (kuni 25°C) ühe maksimaalselt 10-päevase perioodi jooksul valguse eest kaitstult. Selle perioodi lõpuks **tuleb süstlid ära kasutada või ära visata.**

Ärge kasutage seda ravimit, kui lahus on värvi muutnud, hägune või selles leidub nähtavaid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave**Mida Cimzia sisaldab**

- Toimeaine on tsertolizumabpegool. Üks süstel sisaldab 200 mg/ml tsertolizumabpegooli.
- Teised abiained on naatriumatsetaat, naatriumkloriid ja süstevesi (vt lõik 2 „Cimzia sisaldab naatriumatsetaati ja naatriumkloriidi“).

Kuidas Cimzia välja näeb ja pakendi sisu

Cimzia on süstlis süstelahusena kohe kasutamiseks. Lahus on selge kuni opalestseeruv ja värvitu kuni kollane.

Üks Cimzia pakend sisaldab:

- kaks Cimzia süstlit ja
- kaks alkoholiga niisutatud lapikest (süstekoha puhastamiseks).

Pakendis on 2 süstlit ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest või mitmikpakend, mis koosneb 6 (3x2) süstlit ja 6 (3x2) alkoholiga niisutatud lapikesest või mitmikpakend, mis koosneb 10 (5x2) süstlit ja 10 (5x2) alkoholiga niisutatud lapikesest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brüssel
Belgia

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

España

UCB Pharma S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma 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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

JUHEND CIMZIA SÜSTI KASUTAMISEKS SÜSTLIGA

Pärast vajalikku väljaõpet võib süsti manustada ise või võib seda teha näiteks pereliige või sõber. Järgnev juhend selgitab, kuidas Cimzia't süstida. Palun lugege juhend hoolikalt läbi ja järgige seda samm-sammult. Teie arst või tervishoiutöötaja õpetab teile, kuidas ennast süstida. Ärge üritage ennast ise süstida enne, kui te olete kindel, kuidas süsti ette valmistada ja teha.

Süstelahust ei tohi segada teiste ravimitega.

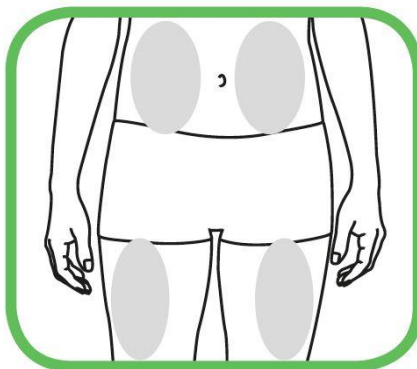
1. Ettevalmistus

- Võtke Cimzia pakend külmpapist välja.
 - kui pitser(id) on puudu või katki – ärge kasutage ning võtke ühendust apteekriga.
- Eemaldage Cimzia pakendist järgnevad esemed ja asetage puhtale lamedale pinnale:
 - üks või kaks süstlit, olenevalt teile määratud annusest
 - üks või kaks alkoholiga niisutatud lapikest
- Kontrollige säilivusaega süstlil ja pakendil. Ärge kasutage Cimzia't pärast kõlblikkusaja lõppu, mis on märgitud karbil ja süstlil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoidke süstel toas kuni see saavutab toatemperatuuri. See võtab aega 30 minutit. See aitab vähendada ebamugavustunnet süstimise ajal.

- Ärge soojendage süstlit – laske sellel ise soojeneda.
- Ärge eemaldage korki enne kui olete valmis süstima.
- Peske hoolikalt käed.

2. Süstekoha valimine ja ettevalmistus

- Valige sobiv koht oma reiel või kõhul.



- Iga järgnev süst tuleb teha eelmisest süstist erinevasse kohta.
 - Ärge süstige piirkonda, kus nahk on punetav, muljutud või kõva.
 - Puhastage süstekoht alkoholi sisaldava lapikesega, kasutades seestpoolt väljapoole suunduvaid ringjaid liigutusi.
 - Ärge katsuge puhastatud piirkonda enne süstimist.

3. Süstimine

- Ärge raputage süstalt.



Kontrollige ravimit süstlas.

- Ärge kasutage lahust, kui see on värvi muutnud, hägune või selles leidub nähtavaid osakesi.
- Te võite näha õhumulle - see on normikohane. Õhumulle sisaldava lahuse süstimine naha alla on ohutu.
- Eemaldage kork otsesuunas nõelalt, jälgides, et te ei puutu nõela ega riiva nõelaga muid pindu. Ärge painutage nõela.
- Süstige 5 minuti jooksul alates nõela korgi eemaldamisest.
- Haarake ühe käega puhastatud naha piirkonnast kinni ja hoidke tugevalt.

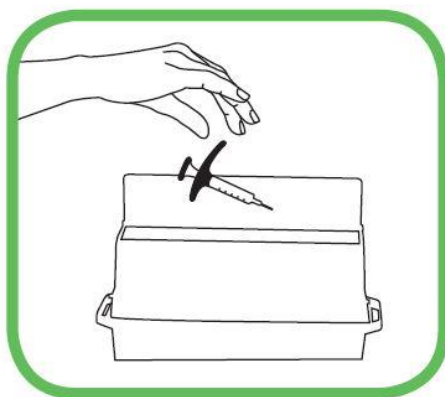


- Hoidke teise käega süstalt naha suhtes 45-kraadise nurga all.
- Viige nõel kogu ulatuses naha sisse ühe kiire lühikese liigutusega.

- Vajutage lahuse süstimiseks kolvile. Süstla tühjenemine võib kesta kuni 10 sekundit.
- Kui süstal on tühi, eemaldage nõel ettevaatlikult nahast sama nurga all, mis sisestamisel.
- Vabastage nahk.
- Avaldage marlilapikesega süstitud piirkonnale survet mõne sekundi jooksul.
 - Ärge hõõruge süstitud piirkonda.
 - Vajadusel võib süstekoha katta väikese plaastriga.

4. Pärast kasutamist

- Ärge kasutage süstalt uuesti ega üritage nõelale korki tagasi asetada.
- Pärast süstimist visake kohe kasutatud süstal (süstlad) ära spetsiaalsesse konteinerisse, nagu on juhendanud teid arst, meditsiiniõde või apteeker.



- Hoidke konteinerit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Kui te peate tegema arsti poolt määratud teise süste, korrake süstimisprotseduuri alates punktist 2.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Cimzia 200 mg süstelahus süstlis

Nõelakaitsega süstel
tsertolizumabpegool

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Cimzia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Cimzia kasutamist
3. Kuidas Cimzia't teile manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cimzia't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

Arst annab teile ka "Patsiendi meeldetuletuskaardi", mis sisaldab vajalikku ohutusteavet enne ravi alustamist Cimzia'ga ja teavet Cimzia ravi kohta. Hoidke „Patsiendi meeldetuletuskaart“ kaasas.

1. Mis ravim on Cimzia ja milleks seda kasutatakse

Cimzia sisaldab toimeainet tsertolizumabpegooli, mis on humaniseeritud antikeha fragment. Antikehad on valgud, mis spetsiifiliselt tunnevad ära ja seostuvad teiste valkudega. Cimzia seostub kehas oleva spetsiifilise valguga, mida nimetatakse tuumorenekroosifaktoriks α (TNF- α). Sealjuures blokeerib Cimzia TNF α -d ja vähendab põletikulisi haigusi, nagu reumatoidartriit, aksiaalne spondüloartriit, psoriaatiline artriit ja psoriaas. TNF- α -ga seonduvad ravimeid nimetatakse ka TNF-blokeerijateks.

Cimzia on mõeldud järgmiste põletikuliste haiguste raviks täiskasvanutel:

- **reumatoidartriit,**
- **aksiaalne spondüloartriit** (sh anküloseeriv spondüliit ja aksiaalne spondüloartriit ilma radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta),
- **psoriaatiline artriit,**
- **naastuline psoriaas.**

Reumatoidartriit

Cimzia on näidustatud reumatoidartriidi raviks. Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus. Mõõduka või raske aktiivse reumatoidartriidi korral võib teile anda alguses teisi ravimeid, tavaliselt metotreksaati. Kui teie ravivastus ei ole piisav, siis antakse teile reumatoidartriidi raviks Cimzia't koos metotreksaadiga. Kui teie arst otsustab, et metotreksaat ei ole sobilik, võib Cimzia't kasutada üksi. Cimzia't koos metotreksaadiga võib kasutada ka raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ilma eelneva ravita metotreksaadi või teiste ravimitega.

Cimzia't koos metotreksaadiga kasutatakse:

- teie haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks,
- liigeskõhre ja luude kahjustuse aeglustamiseks,
- füüsilise funktsiooni ja igapäevaste tegevuste parandamiseks.

Anküloseeriv spondüliit ja aksiaalne spondüloartriit ilma anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta

Cimzia on näidustatud raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi ja aksiaalse spondüloartriidi ilma anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta (mõnikord nimetatakse seda mitte-radiograafilise aksiaalne spondüloartriit) raviks. Need haigused on lülisamba põletikulised haigused. Kui teil on diagnoositud anküloseeriv spondüliit või mitte-radiograafilise aksiaalne spondüloartriit, siis antakse teile alguses teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt, siis määratakse teile Cimzia, et:

- vähendada haiguse sümptomeid ja nähtusid,
- parandada teie füüsilist funktsiooni ja võimekust igapäevases elus.

Psoriaatiline artriit

Cimzia on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi raviks. Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mis esineb tavaliselt koos psoriaasiga. Kui teil on diagnoositud psoriaatiline artriit, siis antakse teile alguses teisi ravimeid, tavaliselt metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt, siis määratakse teile Cimzia koos metotreksaadiga, et:

- vähendada haiguse sümptomeid ja nähtusid,
- parandada teie füüsilist funktsiooni ja võimekust igapäevases elus.

Kui teie arst otsustab, et metotreksaat ei ole sobilik, võib Cimzia't kasutada üksi.

Naastuline psoriaas

Cimzia't kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks. Naastuline psoriaas on põletikuline nahahaigus, mis võib kahjustada ka teie peanahka ja küüsi.

Cimzia't kasutatakse nahapõletiku ja teie haiguse teiste tunnuste ja sümptomite vähendamiseks.

2. Mida on vaja teada enne Cimzia kasutamist

Cimzia't ei tohi kasutada

- kui te olete tsertolizumabpegooli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **ALLERGILINE** (ülitundlik).
- kui teil on raske infektsioon, sealhulgas aktiivne **TUBERKULOOS (TB)**.
- kui teil on mõõdukas kuni raske **SÜDAMEPUUDULIKKUS**. Rääkige oma arstile, kui teil on olnud või on praegu raskeid südameprobleeme.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage enne Cimzia kasutamist nõu oma arstiga, kui järgnevad tingimused käivad teie kohta:

Allergilised reaktsioonid

- Kui teil tekivad **ALLERGILISED REAKTSIOONID** (pingsustunne rindkeres, vilistav hingamine, pearinglus, tursed või lööve) lõpetage Cimzia kasutamine ja võtke **KOHE** ühendust oma arstiga. Mõned neist reaktsioonidest võivad tekkida pärast Cimzia esmakordset manustamist.
- Kui teil on kunagi olnud allergiline reaktsioon lateksile.

Infektsioonid

- Kui teil on olnud **KORDUVAID** või **OPORTUNISTLIKKE INFEKTSIOONE** või teisi seisundeid, mis suurendavad infektsioonide tekke riski (nagu ravi immunosupressantidega; need on ravimid, mis võivad vähendada organismi võimet võidelda nakkustega).
- Kui teil on infektsioone või teil tekivad sümptomid, nagu palavik, haavad, väsimus või probleemid hammastega. Cimzia-ravi ajal võivad teil infektsioonid tekkida kergemini, kaasa arvatud rasked või harvadel juhtudel eluohtlikud infektsioonid.
- Kuna Cimzia-ravi saanud patsientidel on kirjeldatud **TUBERKULOOSI (TB)** juhtumeid, kontrollib arst teid enne ravi alustamist tuberkuloosinähtude suhtes. See hõlmab küsitlust põetud haiguste kohta, rindkere röntgenülesvõtet ja tuberkuliiniproovi. Andmed nende uuringute kohta tuleb kirja panna patsiendi meeldetuletuskaardile. Kui teil diagnoositakse latentne („puhkeseisundis”) tuberkuloos, võib olla vajalik tuberkuloosivastane profülaktiline ravi enne Cimzia-ravi alustamist. Harvadel juhtudel on vaatamata ennetavale ravile tuberkuloos ravi ajal

uuesti aktiveerunud. On väga tähtis, et räägiksite arstile, kui olete kunagi põdenud tuberkuloosi või olnud lähikontaktis tuberkuloosiga. Kui teil tekivad Cimzia-ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosinäht (püsiv köha, kaalulangus, loidus, väike palavik) või avaldub mõni muu nakkus, teatage sellest viivitamatult oma arstile.

- Kui teil on risk saada või teil on juba diagnoositud latentne või aktiivne **B-HEPATIIT (HBV)**, võib Cimzia tõsta HBV aktiveerumise riski kandjatel. Kui see tekib, peate Cimzia kasutamise lõpetama. Enne Cimzia-ravi alustamist peab teie arst teid kontrollima HBV suhtes.

Südamepuudulikkus

- Kui teil on kerge **SÜDAMEPUUDULIKKUS** ja saate raviks Cimzia't, jälgib arst hoolikalt teie südamepuudulikkuse seisundit. Tähtis on teatada arstile, kui teil on varem olnud või on praegu tõsine südamehäire. Kui teil tekivad uued või süvenevad senised südamepuudulikkuse nähud (nt hingeldus, jalgade turse), võtke kohe ühendust oma arstiga. Teie arst võib otsustada ravi Cimzia'ga lõpetada.

Vähkkasvaja

- Cimzia või teiste TNF-blokaatorite ravi ajal on aeg-ajalt teatatud teatud tüüpi **VÄHKKASVAJATE** tekkest. Pikaajase raske reumatoidartriidi korral võib keskmine risk haigestuda lümfisüsteemi haigesse vähki ehk lümfoomi olla kõrgem. Kui te kasutate Cimzia't, võib risk haigestuda lümfoomi või mõnda teise vähivormi suurened. Lisaks on Cimzia't kasutavate patsientide hulgas aeg-ajalt teatatud mitte-melanoomse nahavähi juhtudest. Kui Cimzia-ravi ajal või pärast seda tekivad uued nahamuutused, rääkige sellest oma arstile.
- Lastel ja teismelistel, kes said ravi TNF-blokaatoritega, on esinenud vähijuhtumeid, kaasa arvatud harvaesinevaid vähitüüpe, mis mõnikord on lõppenud surmaga (vt lõik „Lapsed ja noorukid“).

Teised häired

- Cimzia-ravi võib põhjustada vähi suurenenud riski kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel ja neil, kes suitsetavad palju. Kui teil on diagnoositud KOK või te suitsetate palju, peate arutama arstiga, kas teile sobib ravi TNF-blokeerijaga.
- Kui teil on närvisüsteemi häired, nagu *sclerosis multiplex*, otsustab teie arst, kas te võite Cimzia't kasutada.
- Mõnedel patsientidel ei suuda organism toota piisavalt vererakke, mis võitlevad infektsioonidega või aitavad peatada verejookse. Kui teil tekib palavik, mis ei lähe üle, teil tekivad kergesti verejooksud ja verevalumid või olete väga kahvatu, võtke kohe ühendust oma arstiga. Teie arst võib otsustada ravi Cimzia'ga lõpetada.
- Harva võivad tekkida nähud, mis viitavad haigusele nimetusega luupus (nt püsiv lööve, palavik, liigesevalu ja väsimus). Kui teil ilmnevad sellised nähud, võtke ühendust oma arstiga. Teie arst võib otsustada ravi Cimzia'ga lõpetada.

Vaktsineerimine

- Kui teid on vaktsineeritud või teil on see plaanis, siis rääkige sellest oma arstile. Teatud (elus-) vaktsiine ei tohi Cimzia-ravi ajal kasutada.
- Teatud vaktsineerimised võivad põhjustada nakkusi. Kui te saite Cimzia't oma raseduse ajal, siis võib teie lapsel olla oht saada selline nakkus ligikaudu 5 kuu jooksul pärast seda, kui saite raseduse ajal viimase Cimzia annuse. On oluline rääkida Cimzia kasutamisest oma lapse arstile ja ülejäänud meditsiinipersonalile, siis nad saavad otsustada, millal teie last vaktsineerida.

Operatsioonid või stomatoloogilised protseduurid

- Rääkige oma arstiga, kui teil on plaanis mõni operatsioon või stomatoloogiline protseduur. Rääkige oma kirurgile või hambaarstile, et te saate Cimzia-ravi ja näidake oma patsiendi meeldetuletuskaarti.

Lapsed ja noorukid

Cimzia't ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Cimzia

Cimzia't **EI TOHI** kasutada koos teiste reumatoidartriidi ravimitega:

- anakinra
- abatsept

Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.

Cimzia't võib kasutada koos

- metotreksaadi
- kortikosteroidide või
- valuravimitega, kaasa arvatud mittesteroidsed põletikuvastased ravimid.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Cimzia't tuleb raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral. Kui olete rasestumisvõimeline naine, pidage nõu oma arstiga, millised rasestumisvastased ravimid on Cimzia kasutamise ajal piisavad. Rasedust planeerivate naiste puhul kaaluda rasestumisvastaste vahendite kasutamise jätkamist 5 kuu jooksul pärast viimast Cimzia annust.

Kui te olete saanud Cimzia't oma raseduse ajal, siis võib teie lapsel olla suurem nakkusoht. On oluline rääkida Cimzia kasutamisest oma lapse arstile ja ülejäänud meditsiinipersonalile enne kui laps saab mis tahes vaktsiini (lisainformatsiooni vaadake lõigust „Vaktsineerimine“).

Cimzia't võib kasutada imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Cimzia'l võib olla vähene mõju teie võimele autot juhtida ja masinatega töötada. Peale Cimzia manustamist võib esineda pearinglust (sh ruumi pöörlemise tunnet, hägusat nägemist ja väsimust).

Cimzia sisaldab naatriumatsetaati ja naatriumkloriidi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 400 mg kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Cimzia't teile manustatakse

Cimzia manustatakse teile arsti või õe poolt haiglas või kliinikus.

Reumatoidartriit

- **Algannus** reumatoidartriidiga täiskasvanutel on 400 mg **nädalatel 0, 2 ja 4**
- Sellele järgneb **säilitusannus** 200 mg iga 2 nädala järel. Kui ravim leevendab teie haigust, võib teie arst määrata **alternatiivse säilitusannuse** 400 mg iga 4 nädala järel.
- Cimzia kasutamise ajal jätkub ravi metotreksaadiga. Kui teie arst otsustab, et metotreksaat ei ole sobilik, võib Cimzia't kasutada üksi.

Aksiaalne spondüloartriit

- **Algannus** aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutel on 400 mg **nädalatel 0, 2 ja 4**.
- Sellele järgneb **säilitusannus** 200 mg iga 2 nädala järel (alates nädalast 6) või 400 mg iga 4 nädala järel (alates nädalast 8) vastavalt teie arsti korraldustele. Kui olete kasutanud Cimzia't vähemalt 1 aasta jooksul ja see ravim toimib, võib arst määrata teile vähendatud säilitusannuse 200 mg iga 4 nädala järel.

Psoriaatiline artriit

- **Algannus** psoriaatilise artriidiga täiskasvanutel on 400 mg **nädalatel 0, 2 ja 4**
- Sellele järgneb **säilitusannus** 200 mg iga 2 nädala järel. Kui ravim leevendab teie haigust, võib teie arst määrata **alternatiivse säilitusannuse** 400 mg iga 4 nädala järel.
- Cimzia kasutamise ajal jätkub ravi metotreksaadiga. Kui teie arst otsustab, et metotreksaat ei ole sobilik, võib Cimzia't kasutada üksi.

Naastuline psoriaas

- Algannus naastulise psoriaasiga täiskasvanutele on 400 mg iga 2 nädala järel (mida manustatakse 0-nädalal, 2. ja 4. nädalal).
- Sellele järgneb säilitusannus 200 mg iga 2 nädala järel või 400 mg iga 2 nädala järel vastavalt teie arsti juhistele.

Kuidas Cimzia't manustatakse

Cimzia't manustab tavaliselt eriala-arst või tervishoiutöötaja. Cimzia manustatakse teile kas ühe (200 mg) või kahe (400 mg) nahaaluse (subkutaanse; lühend s.c.) süstina. Tavaliselt süstitakse see reiele või kõhule. Ärge siiski süstige punetusega, verevalumiga või kõvastunud nahapiirkonda.

Kui Cimzia't manustatakse teile rohkem kui ette nähtud

Kuna seda ravimit manustatakse arsti või õe poolt, siis on vähetõenäoline, et teile manustatakse seda liiga palju. Võtke alati patsiendi meeldetuletuskaart endaga kaasa.

Kui te unustate Cimzia't kasutada

Kui te olete unustanud oma vastuvõtuaja, siis leppige kokku uus aeg süstimiseks kohe, kui see teile meenub.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teavitage **KOHE** oma arsti, kui te märkate järgnevaid kõrvaltoimeid:

- raske lööve, nõgeslööve või teised allergilise reaktsiooni sümptomid (urtikaaria)
- näo, käte, jalgade turse (angioödeem)
- hingamis- või neelamisraskused (erinevatel põhjustel)
- hingamisraskus, mis nõuab pingutatud hingamist või tekib pikaliasendis või jalgade turse (südamepuudulikkus)
- verehäirete sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumid, verejooks, kahvatus (pantsütopeenia, aneemia, madal trombotsüütide arv, madal leukotsüütide arv)
- tõsised nahalööbed. Need võivad esineda näiteks punakate punktisarnaste maakulitena või ringikujuliste laikudena, kusjuures sageli on nende keskel villid, esineda võib naha koorumine, suu, kõri, nina, suguelundite ja silmade haavandid, millele võib eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid. (Stevens-Johnsoni sündroom)

Pidage nõu oma arstiga **NII KIIRESTI KUI VÕIMALIK**, kui te märkate järgnevaid kõrvaltoimeid:

- infektsiooninähud, nagu palavik, väsimus, haavad, hammaste probleemid, valulik urineerimine
- nõrkus- ja väsimustunne
- köha
- torkimistunne
- tuimus
- topeelnägemine
- käe või jala nõrkus
- verevalum või haavand, mis ei parane

Ülalpool kirjeldatud sümptomid võivad olla mõne Cimzia kasutamisel teatatud ja allpool loetletud kõrvaltoime tunnuseks:

Sage (võivad esineda kuni 1-l kasutajal 10-st):

- bakteriaalsed infektsioonid ükskõik millises kohas („mädakogumik”)
- viirusinfektsioonid (sh külmahaavandid, vöötohatis ja gripp)
- palavik
- kõrge vererõhk
- lööve või sügelemine
- peavalud (sh migreen)
- tundlikkushäired, nagu tuimus, torkimine, põletustunne
- nõrkustunne ja üldine halb enesetunne
- valu
- muutused vereanalüüsis
- maksahäired
- manustamiskoha reaktsioonid
- iiveldus

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1-l kasutajal 100-st):

- allergilised seisundid, sh allergiline nohu ja allergilised reaktsioonid ravimitele (sh anafülaktiline šokk)
- antikehad normaalsete kudede vastu
- vere- ja lümfisüsteemi kasvaja (nt lümfoom ja leukeemia)
- parenhüümatoossete organite kasvaja
- nahavähid, naha vähieelsed muutused
- healoomulised kasvaja ja tsüstid (sh nahakasvaja)
- südamehäired, sh südamelihase nõrgenemine, südamepuudulikkus, südameinfarkt, rindkere ebamugavustunne või pigistustunne, ebanormaalne südame rütm, sh ebaregulaarne südame töö
- tursed (näo või jalgade tursed)
- luupuse (sidekoe immuunhaiguse) sümptomid (liigesvalu, nahalööve, valgustundlikkus ja palavik)
- veresoonte põletik
- sepsis (rasked infektsioonid, mis võivad viia organite puudulikkuse, šoki tekkeni või surmani)
- tuberkuloossed infektsioonid
- seeninfektsioonid (tekivad organismi vastupanuvõime alanemisel)
- hingamisteede häired ja põletikud (sh astma, hingamispuudulikkus, köha, ninakinnisus, kopsukelmepõletik või hingamiskrampid)
- mao häired, sh vedeliku kogunemine kõhuõõnde, haavandid (sh suus), perforatsioon (mulgustumine), kõhupuhitus, põletik, kõrvetised, maohappe tagasiheide, suukuivus
- sapihäired
- lihashäired, sh tõusnud lihasspasmide tase
- muutused vere erinevate soolade tasemes
- muutused vere kolesterooli ja -rasvade tasemes
- verehüübed veenides või kopsudes
- verejooksud või verevalumid
- vererakkude arvu muutused, sh madal punavererakkude arv (aneemia), langenud trombotsüütide arv, suurenenud trombotsüütide arv
- lümfisõlmede suurenemine
- gripilaadsed sümptomid, külmavärinad, muutunud temperatuuritundlikkus, öine higistamine, kuumad hood
- ärevus ja meeleoluhäired, nagu depressioon, söögiisu muutused, kaalumuutused
- tinnitus (heli kõrvus)
- vertiigo (peapööritus)
- minestustunne, sh teadvuse kaotus
- närvi häired jäsemetes, sh tuimus, torkimine, põletustunne, peeringlus, treemor

- nahahäired, nagu psoriaasi teke või ägenemine, nahapõletik (nagu ekseem), higinäärmete häired, haavandid, valgustundlikkus, akne, juuste kadu, naha värvuse muutused, küünte lõhenemine, nahakuivus ja vigastused
- kuulmise halvenemine
- neerude ja kuseteede häired, sh neerufunktsiooni halvenemine, veri uriinis, urineerimishäired
- menstruaaltsükli häired, sh verevoolu puudumine, suurenenud või ebaregulaarne verejooks
- rinnanäärme häired
- silma- ja silmalaugude põletik, nägemishäired, pisaravoolu häired
- mõne verenäitaja tõus (vere alkaalse fosfataasi tõus)
- pikenenud koagulatsioonitesti (verehüübimise) aeg

Harv (võivad esineda kuni 1-l kasutajal 1000-st):

- sooletrakti vähk, melanoom
- kopsuhaigus (interstitsiaalne kopsuhaigus, pneumoniit)
- insult, veresoonte ummistumine (arterioskleroos), verevarustushäire, mis muudab varbad ja sõrmed tuimaks ning kahvatuks (Raynaud' sündroom), võrkjas-lillakas naha värvuse muutus, nahaaluste väikeste veenide nähtavaks muutumine
- perikardiaalne põletik
- südame arütmia
- suurenenud põrn
- erütrotsüütide massi suurenemine
- ebanormaalne leukotsüütide morfoloogia
- sapipõie kivide teke
- neeruhäired (sh nefriit)
- immuunsüsteemi häired, nagu sarkoidoos (lööve, liigesvalu, palavik), seerumtõbi, rasvkoe põletik, angioneurootiline turse (huulte, näo, kõriturse)
- kilpnäärme häired (struuma, väsimus, kaalulangus)
- rauasisalduse tõus
- vere kusi happe tõus
- enesetapukatsed, vaimsed häired, deliirium
- kuulmisega ja nägemisega seotud närvide ning näonärvi põletik, koordinatsiooni või tasakaalu häired
- kiirenenud sooletegevus
- fistul (kahe organi vaheline ühendus) (kõik asukohad)
- suu häired, sh valu neelamisel
- naha ketendamine, villid, juuste tekstuuri muutused
- seksuaalhäired
- krampid
- dermatomüosiidist tingitud seisundi halvenemine (lihaste nõrkusega kaasneb nahalööve)
- Stevens-Johnsoni sündroom (tõsine nahakahjustus, mille varajased sümptomid on halb enesetunne, palavik, peavalu ja lööve)
- põletikuline nahalööve (multiformne erüteem)
- lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakaslilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel)

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- sclerosis multiplex*
- Guillain-Barré sündroom*
- merkelirakk-kartsinoom (pahaloomuline nahakasvaja)*
- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena.

* Neid kõrvaltoimeid on seostatud seda tüüpi ravimitega, kuid seos Cimzia'ga on teadmata

Muud kõrvaltoimed

Cimzia kasutamisel teiste näidustuste korral on teatatud järgnevatest aeg-ajalt esinevatest kõrvaltoimetest:

- seedetrakti stenoos (seedesüsteemi osa ahenemine)
- seedetrakti obstruktsioon (seedesüsteemi ummistus)
- üldine füüsilise tervise halvenemine
- spontaanne abort
- azoospermia (sperma puudumine)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cimzia't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstlal. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Süstleid võib hoida toatemperatuuril (kuni 25°C) ühe maksimaalselt 10-päevase perioodi jooksul valguse eest kaitstult. Selle perioodi lõpuks **tuleb** süstlid **ära kasutada või ära visata**.

Ärge kasutage seda ravimit, kui lahus on värvi muutnud, hägune või selles leidub nähtavaid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cimzia sisaldab

- Toimeaine on tsertolizumabpegool. Üks süstel sisaldab 200 mg/ml tsertolizumabpegooli.
- Teised abiained on naatriumatsetaat, naatriumkloriid ja süstevesi (vt lõik 2 „Cimzia sisaldab naatriumatsetaati ja naatriumkloriidi“).

Kuidas Cimzia välja näeb ja pakendi sisu

Cimzia on süstlis süstelahusena kohe kasutamiseks. Lahus on selge kuni opalestseeruv ja värvitu kuni kollane.

Üks Cimzia pakend sisaldab:

- kaks nõelakaitsega süstlit ja
- kaks alkoholiga niisutatud lapikest (süstekoha puhastamiseks).

Pakendis 2 süstlit ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest.

Müügiloo hoidja

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brüssel

Belgia

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

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

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

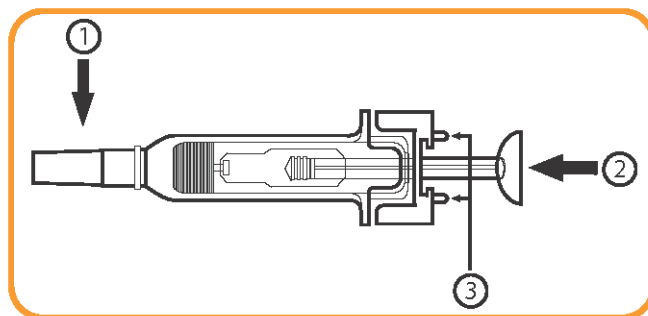
Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

JUHEND CIMZIA SÜSTI KASUTAMISEKS NÕELAKAITSEGA SÜSTLIGA

Järgnev juhend selgitab, kuidas Cimzia't süstida. Palun lugege juhend hoolikalt läbi ja järgige seda samm-sammult.

Süstelahust ei tohi segada teiste ravimitega.

Allpool on joonis nõelakaitsega süstli kohta.



Joonis 1

1: Nõela kork

2: Kolb

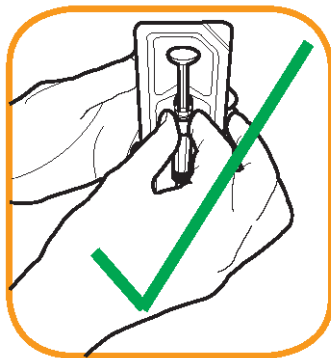
3: Nõela kaitset aktiveerivad klambrid

Igaks süstimiseks vajate:

- 1 nõelakaitsega süstlit
- 1 alkoholiga niisutatud lapikest

1. Ettevalmistus

- Võtke Cimzia pakend külmkapist välja.
 - kui pitser(id) on puudu või katki – ärge kasutage ning võtke ühendust apteekriga.
- Eemaldage Cimzia pakendist järgnevad esemed ja asetage puhtale lamedale pinnale:
 - üks või kaks süstlit, olenevalt määratud annusest
 - üks või kaks alkoholiga niisutatud lapikest
- Kontrollige säilivusaega karbil ja süstlit ümbritseval alusel. Ärge kasutage Cimzia't pärast kõlblikkusaja lõppu, mis on märgitud karbil ja süstlit ümbritseval alusel. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoidke süstel toas, kuni see saavutab toatemperatuuri. See võtab aega 30 minutit. See aitab vähendada ebamugavustunnet süstimise ajal.
 - Ärge soojendage ravimit – laske sellel ise soojeneda.
- Eemaldage süstel aluselt hoides kinni süstli keskelt (vt joonis 2). **ÄRGE katsuge süstli eemaldamisel (joonis 3) nõela aktiveerimise klambreid (joonis 1, punkt 3), et hoiduda nõelakaitse aktiveerumisest.**



Joonis 2



Joonis 3

- Ärge kasutage süstlit kui see on pakendist välja kukkunud.
- Ärge eemaldage korki enne kui olete valmis süstima.
- Peske hoolikalt käed.

2. Süstekoha valimine ja ettevalmistus

- Valige sobiv koht reiel või kõhul.
- Iga järgnev süst tuleb teha eelmisest süstist erinevasse kohta.
 - Ärge süstige piirkonda, kus nahk on punetav, muljutud või kõva.
 - Puhastage süstekoht alkoholi sisaldava lapikesega, kasutades seestpoolt väljapoole suunduvaid ringjaid liigutusi.
 - Ärge katsuge puhastatud piirkonda enne süstimist.
 - Ärge süstige enne kui nahk on kuiv.

3. Süstimine

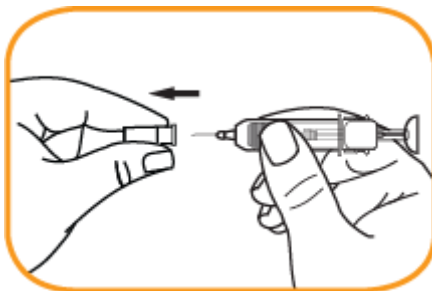
- Ärge raputage süstalt.



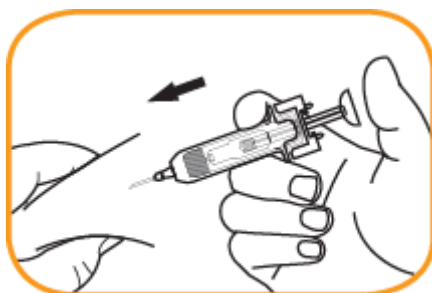
Kontrollige ravimit süstlas.

- Ärge kasutage lahust, kui see on värvi muutnud, hägune või selles leidub nähtavaid osakesi.
- Te võite näha mõningaid õhumulle - see on normikohane. Õhumulle sisaldava lahuse süstimine naha alla on ohutu.
- Eemaldage nõelalt kork mööda sirget joont, jälgides, et te ei puutu nõela ega riiva nõelaga muid pindu. **ÄRGE katsuge süstli eemaldamisel nõela aktiveerimise klambreid (joonis 1,**

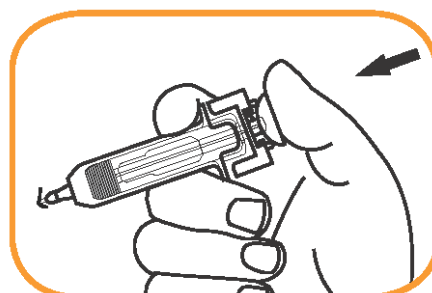
punkt 3), et hoiduda nõelakaitse aktiveerumisest. Süstige ravim 5 minuti jooksul peale korgi eemaldamist.



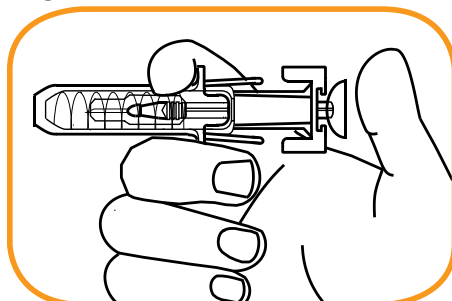
- Haarake ühe käega puhastatud naha piirkonnast kinni ja hoidke tugevalt.
- Hoidke teise käega süstalt naha suhtes 45-kraadise nurga all.
- Viige nõel kogu ulatuses naha sisse ühe kiire lühikese liigutusega.



- Vabastage nahk.
- Vajutage kolb alla kuni **kogu annus** on süstitud ning kolvi pea asub nõelakaitset aktiveerivate klambrite vahel. Kogu süstli tühjendamine võib võtta aega kuni 10 sekundit.



- Kui süstel on tühi, eemaldage nõel ettevaatlikult nahast sama nurga all, mis sisestamisel.
- Eemaldage oma põial kolvilt. Tühi süstel ja nõel **liiguvad automaatselt süstli ümbrisesse** ja lukustuvad seal.
- Nõelakaitse ei aktiveeru kui kogu annus ei ole süstitud.



- Avaldage marilapikesega süstitud piirkonnale survet mõne sekundi jooksul:
- Ärge hõõruge süstitud piirkonda.
- Vajadusel võib süstekoha katta väikese plaastriga.

4. Pärast kasutamist

- Ärge kasutage süstalt uuesti.
- Kasutamata ravim (ravimid) või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

- Kui te peate tegema arsti poolt määratud teise süste, korrake süstimisprotseduuri alates punktist 2.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Cimzia 200 mg süstelahus pen-süstlis tsertolizumabpegool

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Cimzia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Cimzia kasutamist
3. Kuidas Cimzia't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cimzia't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

Arst annab teile ka "Patsiendi meeldetuletuskaardi", mis sisaldab vajalikku ohutusteavet enne ravi alustamist Cimzia'ga ja teavet Cimzia ravi kohta. Hoidke „Patsiendi meeldetuletuskaart“ kaasas.

1. Mis ravim on Cimzia ja milleks seda kasutatakse

Cimzia sisaldab toimeainet tsertolizumabpegooli, mis on humaniseeritud antikeha fragment. Antikehad on valgud, mis spetsiifiliselt tunnevad ära ja seostuvad teiste valkudega. Cimzia seostub kehas oleva spetsiifilise valguga, mida nimetatakse tuumorinekroosifaktoriks α (TNF α). Sealjuures blokeerib Cimzia TNF α -d ja vähendab põletikulisi haigusi, nagu reumatoidartriit, aksiaalne spondüloartriit, psoriaatiline artriit ja psoriaas. TNF- α -ga seonduvad ravimeid nimetatakse ka TNF-blokeerijateks.

Cimzia on mõeldud järgmiste põletikuliste haiguste raviks täiskasvanutel:

- **reumatoidartriit,**
- **aksiaalne spondüloartriit** (sh anküloseeriv spondüliit ja aksiaalne spondüloartriit ilma radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta),
- **psoriaatiline artriit**
- **naastuline psoriaas.**

Reumatoidartriit

Cimzia on näidustatud reumatoidartriidi raviks. Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus. Mõõduka või raske aktiivse reumatoidartriidi korral võib teile anda alguses teisi ravimeid, tavaliselt metotreksaati. Kui teie ravivastus ei ole piisav, siis antakse teile reumatoidartriidi raviks Cimzia't koos metotreksaadiga. Kui teie arst otsustab, et metotreksaat ei ole sobilik, võib Cimzia't kasutada üksi.

Cimzia't koos metotreksaadiga võib kasutada ka raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ilma eelneva ravita metotreksaadi või teiste ravimitega.

Cimzia't koos metotreksaadiga kasutatakse:

- teie haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks,
- liigeskõhre ja luude kahjustuse aeglustamiseks,
- füüsilise funktsiooni ja igapäevaste tegevuste parandamiseks.

Anküloseeriv spondüliit ja aksiaalne spondüloartriit ilma anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta

Cimzia on näidustatud raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi ja aksiaalse spondüloartriidi ilma anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta (mõnikord nimetatakse seda mitte-radiograafilise aksiaalne spondüloartriit) raviks. Need haigused on lülisamba põletikulised haigused. Kui teil on diagnoositud anküloseeriv spondüliit või mitte-radiograafilise aksiaalne spondüloartriit, siis antakse teile alguses teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt, siis määratakse teile Cimzia, et:

- vähendada haiguse sümptomeid ja nähtusid,
- parandada teie füüsilist funktsiooni ja võimekust igapäevases elus.

Psoriaatiline artriit

Cimzia on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi raviks. Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mis esineb tavaliselt koos psoriaasiga. Kui teil on diagnoositud psoriaatiline artriit, siis antakse teile alguses teisi ravimeid, tavaliselt metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt, siis määratakse teile Cimzia koos metotreksaadiga, et:

- vähendada haiguse sümptomeid ja nähtusid,
- parandada teie füüsilist funktsiooni ja võimekust igapäevases elus.

Kui teie arst otsustab, et metotreksaat ei ole sobilik, võib Cimzia't kasutada üksi.

Naastuline psoriaas

Cimzia't kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks. Naastuline psoriaas on põletikuline nahahaigus, mis võib kahjustada ka teie peanahka ja küüsi.

Cimzia't kasutatakse nahapõletiku ja teie haiguse teiste tunnuste ja sümptomite vähendamiseks.

2. Mida on vaja teada enne Cimzia kasutamist

Cimzia't ei tohi kasutada

- kui te olete tsertolizumabpegooli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **ALLERGILINE** (ülitundlik).
- kui teil on raske infektsioon, sealhulgas aktiivne **TUBERKULOOS (TB)**.
- kui teil on mõõdukas kuni raske **SÜDAMEPUUDULIKKUS**. Rääkige oma arstile, kui teil on olnud või on praegu raskeid südameprobleeme.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage enne Cimzia kasutamist nõu oma arstiga, kui järgnevad tingimused käivad teie kohta:

Allergilised reaktsioonid

- Kui teil tekivad **ALLERGILISED REAKTSIOONID** (pingsustunne rindkeres, vilistav hingamine, pearinglus, tursed või lööve) lõpetage Cimzia kasutamine ja võtke **KOHE** ühendust oma arstiga. Mõned neist reaktsioonidest võivad tekkida pärast Cimzia esmakordset manustamist.
- Kui teil on kunagi olnud allergiline reaktsioon lateksile.

Infektsioonid

- Kui teil on olnud **KORDUVAID** või **OPORTUNISTLIKKE INFEKTSIOONE** või teisi seisundeid, mis suurendavad infektsioonide tekke riski (nagu ravi immunosupressantidega; need on ravimid, mis võivad vähendada organismi võimet võidelda nakkustega).
- Kui teil on infektsioone või teil tekivad sümptomid, nagu palavik, haavad, väsimus või probleemid hammastega. Cimzia-ravi ajal võivad teil infektsioonid tekkida kergemini, kaasa arvatud rasked või harvadel juhtudel eluohtlikud infektsioonid.
- Kuna Cimzia-ravi saanud patsientidel on kirjeldatud **TUBERKULOOSI (TB)** juhtumeid, kontrollib arst teid enne ravi alustamist tuberkuloosinähtude suhtes. See hõlmab küsitlust põetud haiguste kohta, rindkere röntgenülesvõtet ja tuberkuliiniproovi. Andmed nende uuringute kohta tuleb kirja panna patsiendi meeldetuletuskaardile. Kui teil diagnoositakse latentne („puhkeseisundis”) tuberkuloos, võib olla vajalik tuberkuloosivastane profülaktiline ravi enne Cimzia-ravi alustamist. Harvadel juhtudel on vaatamata ennetavale ravile aktiveerunud

tuberkuloos ravi ajal uuesti. On väga tähtis, et räägiksite arstile, kui olete kunagi põdenud tuberkuloosi või olnud lähikontaktis tuberkuloosiga. Kui teil tekivad Cimzia-ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosinäht (püsiv köha, kaalulangus, loidus, väike palavik) või avaldub mõni muu nakkus, teatage sellest viivitamatult oma arstile.

- Kui teil on risk saada või teil on juba diagnoositud latentne või aktiivne **B-HEPATIIT** (HBV), võib Cimzia tõsta HBV aktiveerumise riski kandjatel. Kui see tekib, peate Cimzia kasutamise lõpetama. Enne Cimzia-ravi alustamist peab teie arst teid kontrollima HBV suhtes.

Südamepuudulikkus

- Kui teil on kerge **SÜDAMEPUUDULIKKUS** ja saate raviks Cimzia't, jälgib arst hoolikalt teie südamepuudulikkuse seisundit. Tähtis on teatada arstile, kui teil on varem olnud või on praegu tõsine südamehäire. Kui teil tekivad uued või süvenevad senised südamepuudulikkuse nähud (nt hingeldus, jalgade turse), võtke kohe ühendust oma arstiga. Teie arst võib otsustada ravi Cimzia'ga lõpetada.

Vähkkasvaja

- Cimzia või teiste TNF-blokaatorite ravi ajal on aeg-ajalt teatatud teatud tüüpi **VÄHKKASVAJATE** tekkest. Pikaajase raske reumatoidartriidi korral võib keskmine risk haigestuda lümfisüsteemi haigesse vähki ehk lümfoomi olla kõrgem. Kui te kasutate Cimzia't, võib risk haigestuda lümfoomi või mõnda teise vähivormi suurened. Lisaks on Cimzia't kasutavate patsientide hulgas aeg-ajalt teatatud mitte-melanoomse nahavähi juhtudest. Kui Cimzia-ravi ajal või pärast seda tekivad uued nahamuutused, rääkige sellest oma arstile.
- Lastel ja teismelistel, kes said ravi TNF-blokaatoritega, on esinenud vähijuhtumeid, kaasa arvatud harvaesinevaid vähitüüpe, mis mõnikord on lõppenud surmaga (vt lõik „Lapsed ja noorukid“).

Teised häired

- Cimzia-ravi võib põhjustada vähi suurenenud riski kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel ja neil, kes suitsetavad palju. Kui teil on diagnoositud KOK või te suitsetate palju, peate arutama arstiga, kas teile sobib ravi TNF-blokeerijaga.
- Kui teil on närvisüsteemi häired, nagu *sclerosis multiplex*, otsustab teie arst, kas te võite Cimzia't kasutada.
- Mõnedel patsientidel ei suuda organism toota piisavalt vererakke, mis võitlevad infektsioonidega või aitavad peatada verejookse. Kui teil tekib palavik, mis ei lähe üle, teil tekivad kergesti verejooksud ja verevalumid või olete väga kahvatu, võtke kohe ühendust oma arstiga. Teie arst võib otsustada ravi Cimzia'ga lõpetada.
- Harva võivad tekkida nähud, mis viitavad haigusele nimetusega luupus (nt püsiv lööve, palavik, liigesevalu ja väsimus). Kui teil ilmnevad sellised nähud, võtke ühendust oma arstiga. Teie arst võib otsustada ravi Cimzia'ga lõpetada.

Vaktsineerimine

- Kui teid on vaktsineeritud või teil on see plaanis, siis rääkige sellest oma arstile. Teatud (elus-) vaktsiine ei tohi Cimzia-ravi ajal kasutada.
- Teatud vaktsineerimised võivad põhjustada nakkusi. Kui te saite Cimzia't oma raseduse ajal, siis võib teie lapsel olla oht saada selline nakkus ligikaudu 5 kuu jooksul pärast seda, kui saite raseduse ajal viimase Cimzia annuse. On oluline rääkida Cimzia kasutamisest oma lapse arstile ja ülejäänud meditsiinipersonalile, siis nad saavad otsustada, millal teie last vaktsineerida.

Operatsioonid või stomatoloogilised protseduurid

- Rääkige oma arstiga, kui teil on plaanis mõni operatsioon või stomatoloogiline protseduur. Rääkige oma kirurgile või hambaarstile, et te saate Cimzia-ravi ja näidake oma patsiendi meeldetuletuskaarti.

Lapsed ja noorukid

Cimzia't ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Cimzia

Cimzia't **EI TOHI** kasutada koos teiste reumatoidartriidi ravimitega:

- anakinra
- abatsept

Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.

Cimzia't võib kasutada koos

- metotreksaadi
- kortikosteroidide või
- valuravimitega, kaasa arvatud mittesteroidsed põletikuvastased ravimid.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Cimzia't tuleb raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral. Kui olete rasestumisvõimeline naine, pidage nõu oma arstiga, millised rasestumisvastased ravimid on Cimzia kasutamise ajal piisavad. Rasedust planeerivate naiste puhul kaaluda rasestumisvastaste vahendite kasutamise jätkamist 5 kuu jooksul pärast viimast Cimzia annust.

Kui te olete saanud Cimzia't oma raseduse ajal, siis võib teie lapsel olla suurem nakkusoht. On oluline rääkida Cimzia kasutamisest oma lapse arstile ja ülejäänud meditsiinipersonalile enne kui laps saab mis tahes vaktsiini (lisainformatsiooni vaadake lõigust „Vaktsineerimine“).

Cimzia't võib kasutada imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Cimzia'l võib olla vähene mõju teie võimele autot juhtida ja masinatega töötada. Peale Cimzia manustamist võib esineda pearinglust (sh ruumi pöörlemise tunnet, hägusat nägemist ja väsimust).

Cimzia sisaldab naatriumatsetaati ja naatriumkloriidi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 400 mg kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Cimzia't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Reumatoidartriit

- Algannus reumatoidartriidiga täiskasvanutel on 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4
- Sellele järgneb säilitusannus 200 mg iga 2 nädala järel. Kui ravim leevendab teie haigust, võib teie arst määrata alternatiivse säilitusannuse 400 mg iga 4 nädala järel.
- Cimzia kasutamise ajal jätkub ravi metotreksaadiga. Kui teie arst otsustab, et metotreksaat ei ole sobilik, võib Cimzia't kasutada üksi.

Aksiaalne spondüloartriit

- Algannus aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutel on 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4.
- Sellele järgneb säilitusannus 200 mg iga 2 nädala järel (alates nädalast 6) või 400 mg iga 4 nädala järel (alates nädalast 8) vastavalt teie arsti korraldustele. Kui olete kasutanud Cimzia't vähemalt 1 aasta jooksul ja see ravim toimib, võib arst määrata teile vähendatud säilitusannuse 200 mg iga 4 nädala järel.

Psoriaatiline artriit

- Algannus psoriaatilise artriidiga täiskasvanutel on 400 mg nädalatel 0, 2 ja 4
- Sellele järgneb säilitusannus 200 mg iga 2 nädala järel. Kui ravim leevendab teie haigust, võib teie arst määrata alternatiivse säilitusannuse 400 mg iga 4 nädala järel.
- Cimzia kasutamise ajal jätkub ravi metotreksaadiga. Kui teie arst otsustab, et metotreksaat ei ole sobilik, võib Cimzia't kasutada üksi.

Naastuline psoriaas

- Algannus naastulise psoriaasiga täiskasvanutele on 400 mg iga 2 nädala järel (mida manustatakse 0-nädalal, 2. ja 4. nädalal).
- Sellele järgneb säilitusannus 200 mg iga 2 nädala järel või 400 mg iga 2 nädala järel (vastavalt teie arsti juhistele).

Kuidas Cimzia't manustatakse

Cimzia't manustab tavaliselt eriala-arst või tervishoiutöötaja. Cimzia manustatakse teile kas ühe (200 mg) või kahe (400 mg) nahaaluse (subkutaanse; lühend s.c.) süstina. Tavaliselt süstitakse see reiele või kõhule. Ärge siiski süstige punetusega, verevalumiga või kõvastunud nahapiirkonda.

Juhised Cimzia endale süstimiseks

Pärast vastavat juhendamist võib teie arst lubada teil Cimzia't süstida üksi. Palun lugege Cimzia süstimise kohta selle infolehe lõpus olevat juhendit.

Kui teie arst on teil lubanud Cimzia't ise süstida, siis peaksite laskma oma arstil end kontrollida, enne kui jätkate endale süstimist:

- 12 nädala möödumisel, kui teil on reumatoidartriit, aksiaalne spondüloartriit või psoriaatiline artriit, või
- 16 nädala möödumisel, kui teil on naastuline psoriaas.

See on vajalik, et arst saaks otsustada, kas Cimzia-ravi toimib teile või on vaja kaaluda muu ravi kasutamist.

Kui te kasutate Cimzia't rohkem kui ette nähtud

Kui teie arst on teil lubanud Cimzia't ise süstida ja te süstite Cimzia't kogemata sagedamini, kui ette nähtud, rääkige sellest oma arstile. Võtke alati patsiendi meeldetuletuskaart ja Cimzia välispakend endaga kaasa, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Cimzia't kasutada

Kui teie arst on teil lubanud Cimzia't ise süstida ja te unustate ennast süstida, süstige järgmine Cimzia annus kohe, kui see teile meenub. Seejärel pidage nõu oma arstiga ja süstige järgmised annused vastavalt juhistele.

Kui te lõpetate Cimzia kasutamise

Ärge lõpetage Cimzia kasutamist ilma oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teavitage **KOHE** oma arsti, kui te märkate järgnevaid kõrvaltoimeid:

- raske lööve, nõgeslööve või teised allergilise reaktsiooni sümptomid (urtikaaria)
- näo, käte, jalgade turse (angioödeem)
- hingamis- või neelamisraskused (erinevatel põhjustel)
- hingamisraskus, mis nõuab pingutatud hingamist või tekib pikaliasendis või jalgade turse (südamepuudulikkus)

- verehäirete sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumid, verejooks, kahvatus (pantsütopeenia, aneemia, madal trombotsüütide arv, madal leukotsüütide arv)
- tõsised nahalööbed. Need võivad esineda näiteks punakate punktisarnaste maakulitena või ringikujuliste laikudena, kusjuures sageli on nende keskel villid, esineda võib naha koorumine, suu, kõri, nina, suguelundite ja silmade haavandid, millele võib eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid. (Stevens-Johnsoni sündroom)

Pidage nõu oma arstiga **NII KIIRESTI KUI VÕIMALIK**, kui te märkate järgnevaid kõrvaltoimeid:

- infektsiooninähud, nagu palavik, väsimus, haavad, hammaste probleemid, valulik urineerimine
- nõrkus- ja väsimustunne
- köha
- torkimistunne
- tuimus
- topeltnägemine
- käe või jala nõrkus
- verevalum või haavand, mis ei parane

Ülalpool kirjeldatud sümptomid võivad olla mõne Cimzia kasutamisel teatatud ja allpool loetletud kõrvaltoime tunnuseks:

Sage (võivad esineda kuni 1-l kasutajal 10-st):

- bakteriaalsed infektsioonid ükskõik millises kohas („mädakogumik”)
- viirusinfektsioonid (sh külmahaavandid, vöötohatis ja gripp)
- palavik
- kõrge vererõhk
- lööve või sügelemine
- peavalud (sh migreen)
- tundlikkushäired, nagu tuimus, torkimine, põletustunne
- nõrkustunne ja üldine halb enesetunne
- valu
- muutused vereanalüüsis
- maksahäired
- manustamiskoha reaktsioonid
- iiveldus

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1-l kasutajal 100-st):

- allergilised seisundid, sh allergiline nohu ja allergilised reaktsioonid ravimitele (sh anafülaktiline šokk)
- antikehad normaalse kudede vastu
- vere- ja lümfisüsteemi kasvaja (nt lümfoom ja leukeemia)
- parenhümatoomide organite kasvaja
- nahavähid, naha vähieelsed muutused
- healoomulised kasvaja ja tsüstid (sh nahakasvaja)
- südamehäired, sh südamelihase nõrgenemine, südamepuudulikkus, südameinfarkt, rindkere ebamugavustunne või pigistustunne, ebanormaalne südamerütm, sh ebaregulaarne südame töö
- tursed (näo või jalgade tursed)
- luupuse (sidekoe immuunhaiguse) sümptomid (liigesvalu, nahalööve, valgustundlikkus ja palavik)
- veresoonte põletik
- sepsis (rasked infektsioonid, mis võivad viia organite puudulikkuse, šoki tekkeni või surmani)
- tuberkuloossed infektsioonid
- seeninfektsioonid (tekivad organismi vastupanuvõime alanemisel)
- hingamisteede häired ja põletikud (sh astma, hingamispuudulikkus, köha, ninakinnisus, kopsukelmepõletik või hingamisraskused)
- mao häired, sh vedeliku kogunemine kõhuõõnde, haavandid (sh suus), perforatsioon (mulgustumine), kõhupuhitus, põletik, kõrvetised, maohappe tagasiheide, suukuivus
- sapihäired

- lihashäired, sh tõusnud lihasensüümide tase
- muutused vere erinevate soolade tasemes
- muutused vere kolesterooli ja -rasvade tasemes
- verehüübed veenides või kopsudes
- verejooksud või verevalumid
- vererakkude arvu muutused, sh madal punavererakkude arv (aneemia), langenud trombotsüütide arv, suurenenud trombotsüütide arv
- lümfisõlmede suurenemine
- gripilaadsed sümptomid, külmavärinad, muutunud temperatuuritundlikkus, öine higistamine, kuumad hood
- ärevus ja meeleoluhäired, nagu depressioon, söögiisu muutused, kaalumuutused
- tinnitus (heli kõrvus)
- vertiigo (peapööritus)
- minestustunne, sh teadvuse kaotus
- närvide häired jäsemetes, sh tuimus, torkimine, põletustunne, peeringlus, treemor
- nahahäired, nagu psoriaasi teke või ägenemine, nahapõletik (nagu ekseem), higinäärmete häired, haavandid, valgustundlikkus, akne, juuste kadu, naha värvuse muutused, küünte lõhenemine, nahakuivus ja vigastused
- kuulmise halvenemine
- neerude ja kuseteede häired, sh neerufunktsiooni halvenemine, veri uriinis, urineerimishäired
- menstruaaltsükli häired, sh verevoolu puudumine, suurenenud või ebaregulaarne verejooks
- rinnanäärme häired
- silma- ja silmalaugude põletik, nägemishäired, pisaravoolu häired
- mõne verenäitaja tõus (vere alkaalse fosfataasi tõus)
- pikenenud koagulatsioonitesti (verehüübimise) aeg

Harv (võivad esineda kuni 1-l kasutajal 1000-st):

- sooletrakti vähk, melanoom
- kopsuhaigus (interstitsiaalne kopsuhaigus, pneumoniit)
- insult, veresoonte ummistumine (arterioskleroos), verevarustushäire, mis muudab varbad ja sõrmed tuimaks ning kahvatuks (Raynaud' sündroom), võrkjas-lillakas naha värvuse muutus, nahaaluste väikeste veenide nähtavaks muutumine
- perikardiaalne põletik
- südame arütmia
- suurenenud põrn
- erütrotsüütide massi suurenemine
- ebanormaalne leukotsüütide morfoloogia
- sapipõie kivide teke
- neeruhäired (sh nefriit)
- immuunsüsteemi häired, nagu sarkoidoos (lööve, liigesvalu, palavik), seerumtõbi, rasvkoe põletik, angioneurootiline turse (huulte, näo, kõriturse)
- kilpnäärme häired (struuma, väsimus, kaalulangus)
- rauasisalduse tõus
- vere kusi happe tõus
- enesetapukatsed, vaimsed häired, deliirium
- kuulmisega ja nägemisega seotud närvide ning näonärvi põletik, koordinatsiooni või tasakaalu häired
- kiirenenud sooletegevus
- fistul (kahe organi vaheline ühendus) (kõik asukohad)
- suu häired, sh valu neelamisel
- naha ketendamine, villid, juuste tekstuuri muutused
- seksuaalhäired
- krampid
- dermatomüosiidist tingitud seisundi halvenemine (lihaste nõrkusega kaasneb nahalööve)
- Stevens-Johnsoni sündroom (tõsine nahakahjustus, mille varajased sümptomid on halb enesetunne, palavik, peavalu ja lööve)
- põletikuline nahalööve (multiformne erüteem)

- lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakaslilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel)

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- sclerosis multiplex*
- Guillain-Barré sündroom*
- merkelirakk-kartsinoom (pahaloomuline nahakasvaja)*
- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena.

* Neid kõrvaltoimeid on seostatud seda tüüpi ravimitega, kuid seos Cimzia'ga on teadmata

Muud kõrvaltoimed

Cimzia kasutamisel teiste näidustuste korral on teatatud järgnevatest aeg-ajalt esinevatest kõrvaltoimetest:

- seedetrakti stenoos (seedesüsteemi osa ahenemine)
- seedetrakti obstruktsioon (seedesüsteemi ummistus)
- üldine füüsilise tervise halvenemine
- spontaanne abort
- azoospermia (sperma puudumine)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cimzia't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pen-süstlil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Pen-süstleid võib hoida toatemperatuuril (kuni 25°C) ühe maksimaalselt 10-päevase perioodi jooksul valguse eest kaitstult. Selle perioodi lõpuks **tuleb pen-süstlid ära kasutada või ära visata.**

Ärge kasutage seda ravimit, kui lahus on värvi muutnud, hägune või selles leidub nähtavaid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cimzia sisaldab

- Toimeaine on tsertolizumabpegool. Üks pen-süstel sisaldab 200 mg/ml tsertolizumabpegooli.
- Teised abiained on naatriumatsetaat, naatriumkloriid ja süstevesi (vt lõik 2 „Cimzia sisaldab naatriumatsetaati ja naatriumkloriidi“).

Kuidas Cimzia välja näeb ja pakendi sisu

Cimzia on pen-süstlis (AutoClicks) süstelahusena kohe kasutamiseks. Lahus on selge kuni opalestseeruv ja värvitu kuni kollane.

Üks Cimzia pakend sisaldab:

- kaks AutoClicks pen-süstlit lahusega ja
- kaks alkoholiga niisutatud lapikest (süstekoha puhastamiseks).

Pakendis on 2 pen-süstlit ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest või mitmikpakend, mis koosneb 6 (3x2) pen-süstlist ja 6 (3x2) alkoholiga niisutatud lapikesest või mitmikpakend, mis koosneb 10 (5x2) pen-süstlist ja 10 (5x2) alkoholiga niisutatud lapikesest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brüssel

Belgia

Tootja

UCB Pharma S.A.

Chemin du Foriest

B-1420 Braine l'Alleud

Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43-(0)1 291 80 00

España

UCB Pharma S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

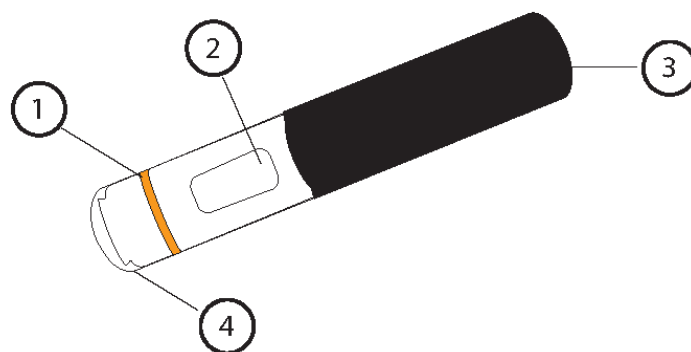
Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

JUHEND CIMZIA SÜSTI KASUTAMISEKS PEN-SÜSTLIGA

Pärast vajalikku väljaõpet võib süsti manustada ise või võib seda teha näiteks pereliige või sõber. Järgnev juhend selgitab, kuidas kasutada pen-süstlit (AutoClicks) Cimzia süstimiseks. Palun lugege juhend hoolikalt läbi ja järgige seda samm-sammult. Teie arst või tervishoiutöötaja õpetab teile, kuidas ennast süstida. Ärge üritage ennast ise süstida enne, kui te olete kindel, kuidas süsti ette valmistada ja teha.

Allpool oleval joonisel on AutoClicks pen-süstli skeem.



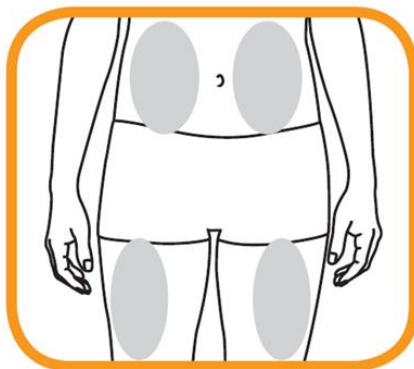
- 1: Oranž riba
2: Vaateaken
3: Must käepide
4: Värvitu kork

1. Ettevalmistus

- Võtke Cimzia pakend külmkapist välja.
 - kui pitser(id) on puudu või katki – ärge kasutage ning võtke ühendust apteekriga.
- Eemaldage Cimzia pakendist järgnevad esemed ja asetage puhtale lamedale pinnale:
 - üks või kaks AutoClicks pen-süstlit, olenevalt teile määratud annusest
 - üks või kaks alkoholiga niisutatud lapikest
- Kontrollige säilivusaega pen-süstlil ja pakendil. Ärge kasutage Cimzia't pärast kõlblikkusaja lõppu, mis on märgitud karbil ja pen-süstlil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoidke AutoClicks pen-süstel (pen-süstlid) toas kuni toatemperatuuri saavutamiseni. See võtab aega 30...45 minutit. See aitab vähendada ebamugavustunnet süstimise ajal.
 - Ärge soojendage ravimit – laske sellel ise soojeneda.
 - Ärge eemaldage korki enne kui olete valmis süstima.
- Peske hoolikalt käed.

2. Süstekoha valimine ja ettevalmistus

- Valige sobiv koht oma reiel või kõhul.



- Iga järgnev süst tuleb teha eelmisest süstist erinevasse kohta.
 - Ärge süstige piirkonda, kus nahk on punetav, muljutud või kõva.
 - Puhastage süstekoht alkoholi sisaldava lapikesega, kasutades seestpoolt väljapoole suunduvaid ringjaid liigutusi.
 - Ärge katsuge puhastatud piirkonda enne süstimist.

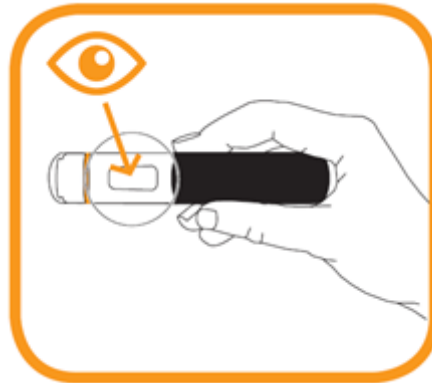
3. Süstimine

- AutoClicks pen-süstel on loodud töötama täpselt ja ohutult. Siiski, kui mõni järgnevatest sammudest läheb valesti ja/või kui te tunnete ennast süstimisprotsessi suhtes ebakindlalt, pöörduge oma arsti või apteekri poole.
- Ärge raputage pen-süstlit.

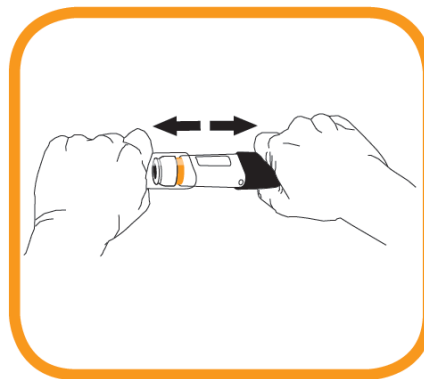


Kontrollige ravimit läbi vaateakna.

- Ärge kasutage pen-süstlit, kui lahus on värvi muutnud, hägune või selles leidub nähtavaid osakesi.
- Te võite näha õhumulle - see on normikohane. Õhumulle sisaldava lahuse süstimine naha alla on ohutu.



- Hoidke pen-süstlit tugevasti ühe käega mustast käepidemest.
- Haarake teise käega värvitust korgist ning tõmmake see ära. Ärge korki eemaldades seda keerake, see võib sisemise mehhanismi kinni kiiluda.



- Peale korki eemaldamist süstige ravim 5 minuti jooksul. **Ärge asetage eemaldatud korki tagasi.**

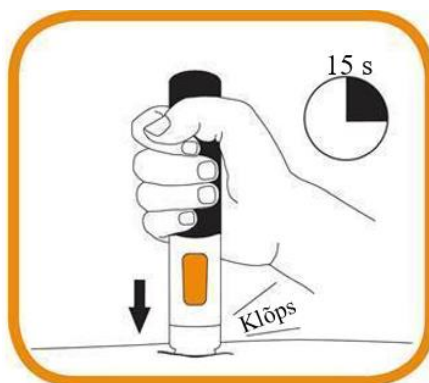
- Kuigi seda pole näha, on nõela ots praegu katmata. Ärge üritage nõela puudutada, sest see võib pen-süstli aktiveerida. Hoidke pen-süstlit otse (90° nurga all) vastu nahapiirkonda, mis on eelnevalt puhastatud ("süstekoht").



- Vajutage pen-süstel tugevasti vastu nahka. Süstimine algab, kui kuulete esimest klõpsatust ning pen-süstli alaosas olev oranž riba kaob.



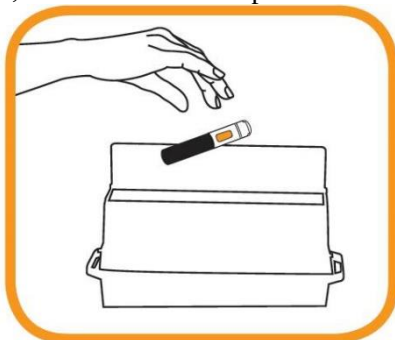
- Hoidke jätkuvalt pen-süstlit tugevasti paigal vastu nahka kuni kuulete teist klõpsatust ning näete, et vaateaken muutub oranžiks. See võib võtta aega kuni 15 sekundit. Selle aja jooksul on süstimisprotseduur lõpule viidud. Kui vaateaken muutub oranžiks ning te kuulete teist klõpsatust, tähendab see, et süstimine on lõpetatud. Kui te olete süstimisprotseduuri suhtes ebakindel, pöörduge oma arsti või apteekri poole. Ärge üritage süstimisprotseduuri korrata ilma oma arsti või apteekri nõu pidamata.



- Nõel liigub automaatselt tühja pen-süstli sisse tagasi. Ärge üritage nõela puudutada.
- Nüüd võite kasutatud pen-süstli eemaldada, tõmmates seda ettevaatlikult naha pinnalt otse üles.
- Avaldage marlilapikesega süstitud piirkonnale survet mõne sekundi jooksul.
 - Ärge hõõruge süstitud piirkonda.
 - Vajadusel võib süstekoha katta väikese plaastriga.

4. Pärast kasutamist

- Ärge kasutage pen-süstlit uuesti. Korki pole vaja uuesti peale panna.
- Pärast süstimist visake kohe kasutatud pen-süstel (pen-süstlid) ära spetsiaalsesse konteinerisse, nagu on juhendanud teid arst, meditsiiniõde või apteeker.



- Hoidke konteinerit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Kui te peate tegema arsti poolt määratud teise süste, korrake süstimisprotseduuri alates punktist 2.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Cimzia 200 mg süstelahus annusti kolbampullis tsertolizumabpegool

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Cimzia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Cimzia kasutamist
3. Kuidas Cimzia't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cimzia't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

Arst annab teile ka "Patsiendi meeldetuletuskaardi", mis sisaldab vajalikku ohutusteavet enne ravi alustamist Cimzia'ga ja teavet Cimzia ravi kohta. Hoidke „Patsiendi meeldetuletuskaart“ kaasas.

1. Mis ravim on Cimzia ja milleks seda kasutatakse

Cimzia sisaldab toimeainet tsertolizumabpegooli, mis on humaniseeritud antikeha fragment. Antikehad on valgud, mis spetsiifiliselt tunnevad ära ja seostuvad teiste valkudega. Cimzia seostub kehas oleva spetsiifilise valguga, mida nimetatakse tuumorinekroosifaktoriks α (TNF α). Sealjuures blokeerib Cimzia TNF α -d ja vähendab põletikulisi haigusi, nagu reumatoidartriit, aksiaalne spondüloartriit, psoriaatiline artriit ja psoriaas. TNF- α -ga seonduvad ravimeid nimetatakse ka TNF-blokeerijateks.

Cimzia on mõeldud järgmiste põletikuliste haiguste raviks täiskasvanutel:

- **reumatoidartriit,**
- **aksiaalne spondüloartriit** (sh anküloseeriv spondüliit ja aksiaalne spondüloartriit ilma radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta),
- **psoriaatiline artriit**
- **naastuline psoriaas.**

Reumatoidartriit

Cimzia on näidustatud reumatoidartriidi raviks. Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus. Mõõduka või raske aktiivse reumatoidartriidi korral võib teile anda alguses teisi ravimeid, tavaliselt metotreksaati. Kui teie ravivastus ei ole piisav, siis antakse teile reumatoidartriidi raviks Cimzia't koos metotreksaadiga. Kui teie arst otsustab, et metotreksaat ei ole sobilik, võib Cimzia't kasutada üksi.

Cimzia't koos metotreksaadiga võib kasutada ka raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ilma eelneva ravita metotreksaadi või teiste ravimitega.

Cimzia't koos metotreksaadiga kasutatakse:

- teie haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks,
- liigeskõhre ja luude kahjustuse aeglustamiseks,
- füüsilise funktsiooni ja igapäevaste tegevuste parandamiseks.

Anküloseeriv spondüliit ja aksiaalne spondüloartriit ilma anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta

Cimzia on näidustatud raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi ja aksiaalse spondüloartriidi ilma anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta (mõnikord nimetatakse seda mitte-radiograafiline aksiaalne spondüloartriit) raviks. Need haigused on lülisamba põletikulised haigused.

Kui teil on diagnoositud anküloseeriv spondüliit või mitte-radiograafiline aksiaalne spondüloartriit, siis antakse teile alguses teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt, siis määratakse teile Cimzia, et:

- vähendada haiguse sümptomeid ja nähtusid,
- parandada teie füüsilist funktsiooni ja võimekust igapäevases elus.

Psoriaatiline artriit

Cimzia on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi raviks. Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mis esineb tavaliselt koos psoriaasiga. Kui teil on diagnoositud psoriaatiline artriit, siis antakse teile alguses teisi ravimeid, tavaliselt metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt, siis määratakse teile Cimzia koos metotreksaadiga, et:

- vähendada haiguse sümptomeid ja nähtusid,
- parandada teie füüsilist funktsiooni ja võimekust igapäevases elus.

Kui teie arst otsustab, et metotreksaat ei ole sobilik, võib Cimzia't kasutada üksi.

Naastuline psoriaas

Cimzia't kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks. Naastuline psoriaas on põletikuline nahahaigus, mis võib kahjustada ka teie peanahka ja küüsi.

Cimzia't kasutatakse nahapõletiku ja teie haiguse teiste tunnuste ja sümptomite vähendamiseks.

2. Mida on vaja teada enne Cimzia kasutamist

Cimzia't ei tohi kasutada

- kui te olete tsertolizumabpegooli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **ALLERGILINE** (ülitundlik).
- kui teil on raske infektsioon, sealhulgas aktiivne **TUBERKULOOS** (TB).
- kui teil on mõõdukas kuni raske **SÜDAMEPUUDULIKKUS**. Rääkige oma arstile, kui teil on olnud või on praegu raskeid südameprobleeme.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage enne Cimzia kasutamist nõu oma arstiga, kui järgnevad tingimused käivad teie kohta:

Allergilised reaktsioonid

- Kui teil tekivad **ALLERGILISED REAKTSIOONID** (pingsustunne rindkeres, vilistav hingamine, pearinglus, tursed või lööve) lõpetage Cimzia kasutamine ja võtke **KOHE** ühendust oma arstiga. Mõned neist reaktsioonidest võivad tekkida pärast Cimzia esmakordset manustamist.
- Kui teil on kunagi olnud allergiline reaktsioon lateksile.

Infektsioonid

- Kui teil on olnud **KORDUVAID** või **OPORTUNISTLIKKE INFEKTSIOONE** või teisi seisundeid, mis suurendavad infektsioonide tekke riski (nagu ravi immunosupressantidega; need on ravimid, mis võivad vähendada organismi võimet võidelda nakkustega).
- Kui teil on infektsioone või teil tekivad sümptomid, nagu palavik, haavad, väsimus või probleemid hammastega. Cimzia-ravi ajal võivad teil infektsioonid tekkida kergemini, kaasa arvatud rasked või harvadel juhtudel eluohtlikud infektsioonid.
- Kuna Cimzia-ravi saanud patsientidel on kirjeldatud **TUBERKULOOSI (TB)** juhtumeid, kontrollib arst teid enne ravi alustamist tuberkuloosinähtude suhtes. See hõlmab küsitlust põetud haiguste kohta, rindkere röntgenülesvõtet ja tuberkuliiniproovi. Andmed nende uuringute kohta tuleb kirja panna patsiendi meeldetuletuskaardile. Kui teil diagnoositakse latentne

(„puhkeseisundis”) tuberkuloos, võib olla vajalik tuberkuloosivastane profülaktiline ravi enne Cimzia-ravi alustamist. Harvadel juhtudel on vaatamata ennetavale ravile aktiveerunud tuberkuloos ravi ajal uuesti. On väga tähtis, et räägiksite arstile, kui olete kunagi põdenud tuberkuloosi või olnud lähikontaktis tuberkuloosiga. Kui teil tekivad Cimzia-ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosinähtud (püsiv köha, kaalulangus, loidus, väike palavik) või avaldub mõni muu nakkus, teatage sellest viivitamatult oma arstile.

- Kui teil on risk saada või teil on juba diagnoositud latentne või aktiivne **B-HEPATIIT** (HBV), võib Cimzia tõsta HBV aktiveerumise riski kandjatel. Kui see tekib, peate Cimzia kasutamise lõpetama. Enne Cimzia-ravi alustamist peab teie arst teid kontrollima HBV suhtes.

Südamepuudulikkus

- Kui teil on kerge **SÜDAMEPUUDULIKKUS** ja saate raviks Cimzia’t, jälgib arst hoolikalt teie südamepuudulikkuse seisundit. Tähtis on teatada arstile, kui teil on varem olnud või on praegu tõsine südamehäire. Kui teil tekivad uued või süvenevad senised südamepuudulikkuse nähud (nt hingeldus, jalgade turse), võtke kohe ühendust oma arstiga. Teie arst võib otsustada ravi Cimzia’ga lõpetada.

Vähkkasvaja

- Cimzia või teiste TNF-blokaatorite ravi ajal on aeg-ajalt teatatud teatud tüüpi **VÄHKKASVAJATE** tekkest. Pikaajase raske reumatoidartriidi korral võib keskmine risk haigestuda lümfisüsteemi haaravasse vähki ehk lümfoomi olla kõrgem. Kui te kasutate Cimzia’t, võib risk haigestuda lümfoomi või mõnda teise vähivormi suurened. Lisaks on Cimzia’t kasutavate patsientide hulgas aeg-ajalt teatatud mitte-melanoomse nahavähi juhtudest. Kui Cimzia-ravi ajal või pärast seda tekivad uued nahamuutused, rääkige sellest oma arstile.
- Lastel ja teismelistel, kes said ravi TNF-blokaatoritega, on esinenud vähijuhtumeid, kaasa arvatud harvaesinevaid vähitüüpe, mis mõnikord on lõppenud surmaga (vt lõik „Lapsed ja noorukid”).

Teised häired

- Cimzia-ravi võib põhjustada vähi suurenenud riski kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel ja neil, kes suitsetavad palju. Kui teil on diagnoositud KOK või te suitsetate palju, peate arutama arstiga, kas teile sobib ravi TNF-blokeerijaga.
- Kui teil on närvisüsteemi häired, nagu *sclerosis multiplex*, otsustab teie arst, kas te võite Cimzia’t kasutada.
- Mõnedel patsientidel ei suuda organism toota piisavalt vererakke, mis võitlevad infektsioonidega või aitavad peatada verejookse. Kui teil tekib palavik, mis ei lähe üle, teil tekivad kergesti verejooksud ja verevalumid või olete väga kahvatu, võtke kohe ühendust oma arstiga. Teie arst võib otsustada ravi Cimzia’ga lõpetada.
- Harva võivad tekkida nähud, mis viitavad haigusele nimetusega luupus (nt püsiv lööve, palavik, liigesevalu ja väsimus). Kui teil ilmnevad sellised nähud, võtke ühendust oma arstiga. Teie arst võib otsustada ravi Cimzia’ga lõpetada.

Vaktsineerimine

- Kui teid on vaktsineeritud või teil on see plaanis, siis rääkige sellest oma arstile. Teatud (elus-) vaktsiine ei tohi Cimzia-ravi ajal kasutada.
- Teatud vaktsineerimised võivad põhjustada nakkusi. Kui te saite Cimzia’t oma raseduse ajal, siis võib teie lapsel olla oht saada selline nakkus ligikaudu 5 kuu jooksul pärast seda, kui saite raseduse ajal viimase Cimzia annuse. On oluline rääkida Cimzia kasutamisest oma lapse arstile ja ülejäänud meditsiinipersonalile, siis nad saavad otsustada, millal teie last vaktsineerida.

Operatsioonid või stomatoloogilised protseduurid

- Rääkige oma arstiga, kui teil on plaanis mõni operatsioon või stomatoloogiline protseduur. Rääkige oma kirurgile või hambaarstile, et te saate Cimzia-ravi ja näidake oma patsiendi meeldetuletuskaarti.

Lapsed ja noorukid

Cimzia't ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Cimzia

Cimzia't **EI TOHI** kasutada koos teiste reumatoidartriidi ravimitega:

- anakinra
- abatsept

Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.

Cimzia't võib kasutada koos

- metotreksaadi
- kortikosteroidide või
- valuravimitega, kaasa arvatud mittesteroidsed põletikuvastased ravimid.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Cimzia't tuleb raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral. Kui olete rasestumisvõimeline naine, pidage nõu oma arstiga, millised rasestumisvastased ravimid on Cimzia kasutamise ajal piisavad. Rasedust planeerivate naiste puhul kaaluda rasestumisvastaste vahendite kasutamise jätkamist 5 kuu jooksul pärast viimast Cimzia annust.

Kui te olete saanud Cimzia't oma raseduse ajal, siis võib teie lapsel olla suurem nakkusoht. On oluline rääkida Cimzia kasutamisest oma lapse arstile ja ülejäänud meditsiinipersonalile enne kui laps saab mis tahes vaktsiini (lisainformatsiooni vaadake lõigust „Vaktsineerimine“).

Cimzia't võib kasutada imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Cimzia'l võib olla vähene mõju teie võimele autot juhtida ja masinatega töötada. Peale Cimzia manustamist võib esineda pearinglust (sh ruumi pöörlemise tunnet, hägusat nägemist ja väsimust).

Cimzia sisaldab naatriumatsetaati ja naatriumkloriidi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 400 mg kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Cimzia't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Reumatoidartriit

- **Algannus** reumatoidartriidiga täiskasvanutel on 400 mg **nädalatel 0, 2 ja 4**
- Sellele järgneb **säilitusannus** 200 mg iga 2 nädala järel. Kui ravim leevendab teie haigust, võib teie arst määrata **alternatiivse säilitusannuse** 400 mg iga 4 nädala järel.
- Cimzia kasutamise ajal jätkub ravi metotreksaadiga. Kui teie arst otsustab, et metotreksaat ei ole sobilik, võib Cimzia't kasutada üksi.

Aksiaalne spondüloartriit

- **Algannus** aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutel on 400 mg **nädalatel 0, 2 ja 4**.
- Sellele järgneb **säilitusannus** 200 mg iga 2 nädala järel (alates nädalast 6) või 400 mg iga 4 nädala järel (alates nädalast 8) vastavalt teie arsti korraldustele. Kui olete kasutanud Cimzia't vähemalt 1 aasta jooksul ja see ravim toimib, võib arst määrata teile vähendatud säilitusannuse 200 mg iga 4 nädala järel.

Psoriaatiline artriit

- **Algannus** psoriaatilise artriidiga täiskasvanutel on 400 mg **nädalatel 0, 2 ja 4**.
- Sellele järgneb **säilitusannus** 200 mg iga 2 nädala järel. Kui ravim leevendab teie haigust, võib teie arst määrata **alternatiivse säilitusannuse** 400 mg iga 4 nädala järel.
- Cimzia kasutamise ajal jätkub ravi metotrekseadiga. Kui teie arst otsustab, et metotrekseat ei ole sobilik, võib Cimzia't kasutada üksi.

Naastuline psoriaas

- Algannus naastulise psoriaasiga täiskasvanutele on 400 mg iga 2 nädala järel (mida manustatakse 0-nädalal, 2. ja 4. nädalal).
- Sellele järgneb säilitusannus 200 mg iga 2 nädala järel või 400 mg iga 2 nädala järel (vastavalt teie arsti juhistelet).

Kuidas Cimzia't manustatakse

Cimzia't manustab tavaliselt eriala-arst või tervishoiutöötaja. Cimzia manustatakse teile kas ühe (200 mg) või kahe (400 mg) nahaaluse (subkutaanse; lühend s.c.) süstina. Tavaliselt süstitakse see reiele või kõhule. Ärge siiski süstige punetusega, verevalumiga või kõvastunud nahapiirkonda.

Juhised Cimzia endale süstimiseks

Cimzia süstelahus annusti kolbampullis (nimetatakse ka „ravim“) on ühekordseks kasutamiseks koos elektromehaanilise süsteseadmega, mille nimi on „ava“. Pärast vastavat juhendamist võib teie arst lubada teil Cimzia't süstida üksi. Palun lugege Cimzia süstimise kohta selle infolehe lõpus olevat juhendit ning süsteseadmega „ava“ kaasasolevat kasutusjuhust. Palun järgige neid juhiseid hoolikalt.

Kui teie arst on teil lubanud Cimzia't ise süstida, siis peaksite laskma oma arstil end kontrollida, enne kui jätkate endale süstimist:

- 12 nädala möödumisel, kui teil on reumatoidartriit, aksiaalne spondüloartriit või psoriaatiline artriit, või
- 16 nädala möödumisel, kui teil on naastuline psoriaas.

See on vajalik, et arst saaks otsustada, kas Cimzia-ravi toimib teile või on vaja kaaluda muu ravi kasutamist.

Kui te kasutate Cimzia't rohkem kui ette nähtud

Kui teie arst on teil lubanud Cimzia't ise süstida ja te süstite Cimzia't kogemata sagedamini, kui ette nähtud, rääkige sellest oma arstile. Võtke alati patsiendi meeldetuletuskaart ja Cimzia välispakend endaga kaasa, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Cimzia't kasutada

Kui teie arst on teil lubanud Cimzia't ise süstida ja te unustate ennast süstida, süstige järgmine Cimzia annus kohe, kui see teile meenub ning võtke ühendust oma arstiga. Seejärel pidage nõu oma arstiga ja süstige järgmised annused vastavalt juhistele.

Kui te lõpetate Cimzia kasutamise

Ärge lõpetage Cimzia kasutamist ilma oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teavitage **KOHE** oma arsti, kui te märkate järgnevaid kõrvaltoimeid:

- raske lööve, nõgeslööve või teised allergilise reaktsiooni sümptomid (urtikaaria)
- näo, käte, jalgade turse (angioödeem)
- hingamis- või neelamisraskused (erinevatel põhjustel)
- hingamisraskus, mis nõuab pingutatud hingamist või tekib pikaliasendis või jalgade turse (südamepuudulikkus)
- verehäirete sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumid, verejooks, kahvatus (pantsütopeenia, aneemia, madal trombotsüütide arv, madal leukotsüütide arv)
- tõsised nahalööbed. Need võivad esineda näiteks punakate punktisarnaste maakulitena või ringikujuliste laikudena, kusjuures sageli on nende keskel villid, esineda võib naha koorumine, suu, kõri, nina, suguelundite ja silmade haavandid, millele võib eelneda palavik ja gripilaadsed sümptomid. (Stevens-Johnsoni sündroom)

Pidage nõu oma arstiga **NII KIIRESTI KUI VÕIMALIK**, kui te märkate järgnevaid kõrvaltoimeid:

- infektsiooninähud, nagu palavik, väsimus, haavad, hammaste probleemid, valulik urineerimine
- nõrkus- ja väsimustunne
- köha
- torkimistunne
- tuimus
- topeltnägemine
- käe või jala nõrkus
- verevalum või haavand, mis ei parane

Ülalpool kirjeldatud sümptomid võivad olla mõne Cimzia kasutamisel teatatud ja allpool loetletud kõrvaltoime tunnuseks:

Sage (võivad esineda kuni 1-l kasutajal 10-st):

- bakteriaalsed infektsioonid ükskõik millises kohas („mädakogumik”)
- viirusinfektsioonid (sh külmahaavandid, võõtohatis ja gripp)
- palavik
- kõrge vererõhk
- lööve või sügelemine
- peavalud (sh migreen)
- tundlikkushäired, nagu tuimus, torkimine, põletustunne
- nõrkustunne ja üldine halb enesetunne
- valu
- muutused vereanalüüsis
- maksahäired
- manustamiskoha reaktsioonid
- iiveldus

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1-l kasutajal 100-st):

- allergilised seisundid, sh allergiline nohu ja allergilised reaktsioonid ravimitele (sh anafülaktiline šokk)
- antikehad normaalsete kudede vastu
- vere- ja lümfisüsteemi kasvajak (nt lümfoom ja leukeemia)
- parenhümatoosete organite kasvajak
- nahavähid, naha vähieelsed muutused
- healoomulised kasvajak ja tsüstid (sh nahakasvajak)
- südamehäired, sh südamelihase nõrgenemine, südamepuudulikkus, südameinfarkt, rindkere ebamugavustunne või pigistustunne, ebanormaalne südamerütm, sh ebaregulaarne südametöö
- tursed (näo või jalgade tursed)

- luupuse (sidekoe immuunhaiguse) sümptomid (liigesvalu, nahalööve, valgustundlikkus ja palavik)
- veresoonte põletik
- sepsis (rasked infektsioonid, mis võivad viia organite puudulikkuse, šoki tekkeni või surmani)
- tuberkuloossed infektsioonid
- seeninfektsioonid (tekivad organismi vastupanuvõime alanemisel)
- hingamisteede häired ja põletikud (sh astma, hingamispuudulikkus, köha, ninakinnisus, kopsukelmepõletik või hingamisraskused)
- mao häired, sh vedeliku kogunemine kõhuõõnde, haavandid (sh suus), perforatsioon (mulgustumine), kõhupuhitus, põletik, kõrvetised, maohappe tagasiheide, suukuivus
- sapihäired
- lihashäired, sh tõusnud lihasensüümide tase
- muutused vere erinevate soolade tasemes
- muutused vere kolesterooli ja -rasvade tasemes
- verehüübed veenides või kopsudes
- verejooksud või verevalumid
- vererakkude arvu muutused, sh madal punavererakkude arv (aneemia), langenud trombotsüütide arv, suurenenud trombotsüütide arv
- lümfisõlmede suurenemine
- gripilaadsed sümptomid, külmavärinad, muutunud temperatuuritundlikkus, öine higistamine, kuumad hood
- ärevus ja meeleoluhäired, nagu depressioon, söögiisu muutused, kaalumuutused
- tinnitus (heli kõrvus)
- vertiigo (peapööritus)
- minestustunne, sh teadvuse kaotus
- närvide häired jäsemetes, sh tuimus, torkimine, põletustunne, pearinglus, treemor
- nahahäired, nagu psoriaasi teke või ägenemine, nahapõletik (nagu ekseem), higinäärmete häired, haavandid, valgustundlikkus, akne, juuste kadu, naha värvuse muutused, küünte lõhenemine, nahakuivus ja vigastused
- kuulmise halvenemine
- neerude ja kuseteede häired, sh neerufunktsiooni halvenemine, veri uriinis, urineerimishäired
- menstruaaltsükli häired, sh verevoolu puudumine, suurenenud või ebaregulaarne verejooks
- rinnanäärme häired
- silma- ja silmalaugude põletik, nägemishäired, pisaravoolu häired
- mõne verenäitaja tõus (vere alkaalse fosfataasi tõus)
- pikenenud koagulatsioonitesti (verehüübimise) aeg

Harv (võivad esineda kuni 1-l kasutajal 1000-st):

- sooletrakti vähk, melanoom
- kopsuhaigus (interstitsiaalne kopsuhaigus, pneumoniit)
- insult, veresoonte ummistumine (arterioskleroos), verevarustushäire, mis muudab varbad ja sõrmed tuimaks ning kahvatuks (Raynaud' sündroom), võrkjas-lillakas naha värvuse muutus, nahaaluste väikeste veenide nähtavaks muutumine
- perikardiaalne põletik
- südame arütmia
- suurenenud põrn
- erütrotsüütide massi suurenemine
- ebanormaalne leukotsüütide morfoloogia
- sapipõiekivide teke
- neeruhäired (sh nefriit)
- immuunsüsteemi häired, nagu sarkoidoos (lööve, liigesvalu, palavik), seerumtõbi, rasvkoe põletik, angioneurootiline turse (huulte, näo, kõriturse)
- kilpnäärme häired (struuma, väsimus, kaalulangus)
- rauasisalduse tõus
- vere kusihaige tõus
- enesetapukatsed, vaimsed häired, deliirium

- kuulmisega ja nägemisega seotud närvide ning näonärvi põletik, koordinatsiooni või tasakaalu häired
- kiirenenud sooletegevus
- fistul (kahe organi vaheline ühendus) (kõik asukohad)
- suu häired, sh valu neelamisel
- naha ketendamine, villid, juuste tekstuuri muutused
- seksuaalhäired
- krambid
- dermatomüosiidist tingitud seisundi halvenemine (lihaste nõrkusega kaasneb nahalööve)
- Stevens-Johnsoni sündroom (tõsine nahakahjustus, mille varajased sümptomid on halb enesetunne, palavik, peavalu ja lööve)
- põletikuline nahalööve (multiformne erüteem)
- lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakaslilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel)

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- sclerosis multiplex*
- Guillain-Barré sündroom*
- merkelirakk-kartsinoom (pahaloomuline nahakasvaja)*
- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena.

* Neid kõrvaltoimeid on seostatud seda tüüpi ravimitega, kuid seos Cimzia'ga on teadmata

Muud kõrvaltoimed

Cimzia kasutamisel teiste näidustuste korral on teatatud järgnevatest aeg-ajalt esinevatest kõrvaltoimetest:

- seedetrakti stenoos (seedesüsteemi osa ahenemine)
- seedetrakti obstruktsioon (seedesüsteemi ummistus)
- üldine füüsilise tervise halvenemine
- spontaanne abort
- azoospermia (sperma puudumine)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cimzia't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja annusti kolbampullil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida annusti kolbampull välispakendis, valguse eest kaitstult.

Annusti kolbampulle võib hoida toatemperatuuril (kuni 25°C) ühe maksimaalselt 10-päevase perioodi jooksul valguse eest kaitstult. Selle perioodi lõpuks **tuleb** annusti kolbampullid **ära kasutada või ära visata**.

Ärge kasutage seda ravimit, kui lahus on värvi muutnud, hägune või selles leidub nähtavaid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cimzia sisaldab

- Toimeaine on tsertolizumabpegool. Üks annusti kolbampull sisaldab 200 mg/ml tsertolizumabpegooli.
- Teised abiained on naatriumatsetaat, naatriumkloriid ja süstevesi (vt lõik 2 „Cimzia sisaldab naatriumatsetaati ja naatriumkloriidi“).

Kuidas Cimzia välja näeb ja pakendi sisu

Cimzia on annusti kolbampullis süstelahusena kohe kasutamiseks. Annusti kolbampulli tuleb kasutada koos elektromehaanilise süsteseadmega „ava“. Süsteseadet müüakse eraldi. Lahus on selge kuni opalestseeruv ja värvitu kuni kollane.

Üks Cimzia pakend sisaldab:

- kaks annusti kolbampulli lahusega ja
- kaks alkoholiga niisutatud lapikest (süstekoha puhastamiseks).

Pakendis on 2 annusti kolbampulli ja 2 alkoholiga niisutatud lapikest või mitmikpakend, mis koosneb 6 (3x2) annusti kolbampullist ja 6 (3x2) alkoholiga niisutatud lapikesest või mitmikpakend, mis koosneb 10 (5x2) annusti kolbampullist ja 10 (5x2) alkoholiga niisutatud lapikesest. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brüssel
Belgia

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Muud teabeallikad

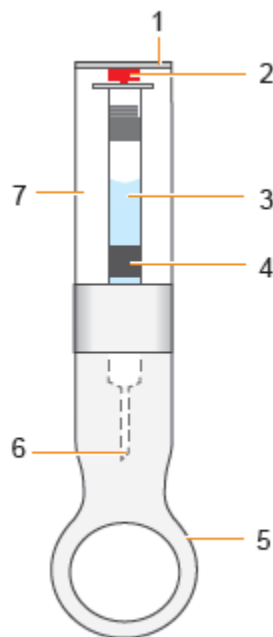
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

JUHEND CIMZIA SÜSTI KASUTAMISEKS ANNUSTI KOLBAMPULLIGA**Oluline teave**

Lugege allpool olevaid juhiseid hoolega – need selgitavad, kuidas süstida Cimzia't annusti kolbampulliga. Annusti kolbampulli nimetatakse ka „ravimiks“.

- Ravimit tuleb kasutada koos elektromehaanilise süsteseadmega, mille nimi on „ava“ ning mida müüakse eraldi.
 - **Te peate hoolikalt lugema ka kogu kasutusjuhust, mis on kaasas süsteseadmega „ava“.**
- Te võite end ise süstida või teid võib süstida keegi teine (hooldaja).
Kui teie arst ütleb, et võite end ise süstida, siis vajate te kõigepealt põhjalikku väljaõpet.
- Teie arst või tervishoiutöötaja õpetab teile, kuidas ravimit süstida.
 - Kui midagi on arusaamatu – palun küsige oma arstilt või apteekrilt.

Ravim: annusti kolbampull



1. Otsa kork
2. Ravimi taseme idikaator
3. Süstal
4. Ravimi info kiip
5. Nõela kork
6. Nõel (sisemine kork)
7. Ravimi korpus

Süsteseade: „ava”



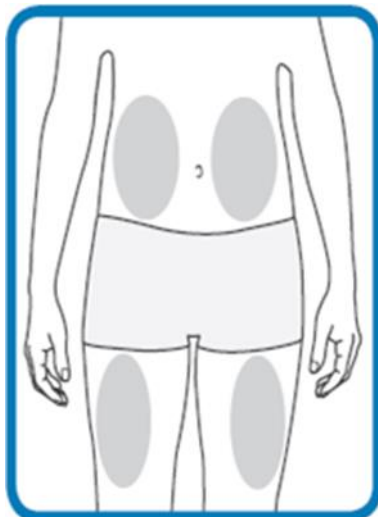
1.  Sisse/Välja nupp
2.  Start/Paus nupp
3. Kolbampulli/Süsti port
4. Nahasensor (nahasensor tuvastab, kui süsti port on täielikult kontaktis teie nahaga).
5. Keritav ketas (süstimiskiiruse kohandamiseks)
6. Informatsiooni ekraan
7. Mikro-USB Port

1. Ettevalmistus

- Võtke Cimzia pakend külmkapist välja.
 - kui pitser(id) on puudu või katki – ärge kasutage ning võtke ühendust apteekriga.
- Eemaldage Cimzia pakendist järgnevad esemed ja asetage puhtale lamedale pinnale:
 - üks või kaks ravimi kolbampulli, olenevalt teile määratud annusest;
 - üks või kaks alkoholiga niisutatud lapikest.
- Kontrollige säilivusaega ravimil ja pakendil. Ärge kasutage Cimzia't pärast kõlblikkusaja lõppu, mis on märgitud karbil ja ravimil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoidke ravimit toas kuni toatemperatuuri saavutamiseni. See võtab aega 30...45 minutit. See aitab vähendada ebamugavustunnet süstimise ajal.
 - Ärge soojendage ravimit – laske sellel ise soojeneda.
 - Kasutage puhast kuiva lappi, et pühkida ära kolbampulli välispinnale kondenseerunud niiskus.
- Ärge eemaldage nõela korki enne, kui „ava“ teil seda teha palub.
- Peske hoolikalt käed.

2. Süstekoha valimine ja ettevalmistus

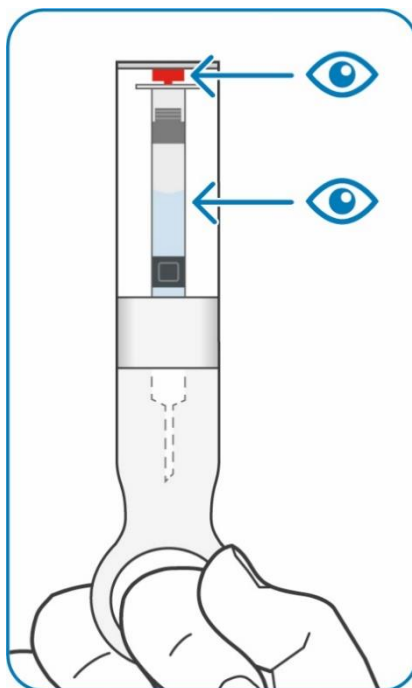
- Valige sobiv koht oma reiel või kõhul.



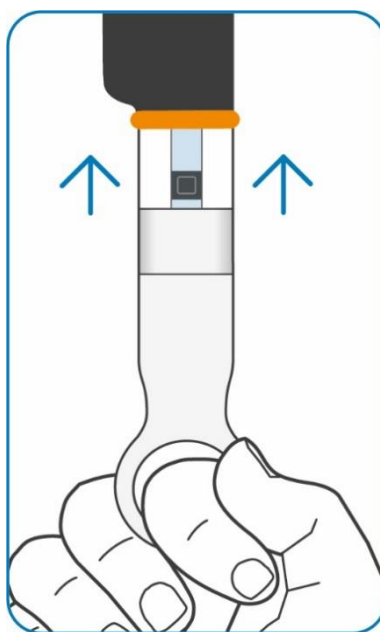
- Iga järgnev süst tuleb teha eelmisest süstist erinevasse kohta.
 - Ärge süstige piirkonda, kus nahk on punetav, muljutud või kõva.
 - Puhastage süstekoht alkoholi sisaldava lapikesega, kasutades seestpoolt väljapoole suunduvaid ringjaid liigutusi.
 - Ärge katsuge puhastatud piirkonda enne süstimist.

3. Süstimine

- Kui te tunnete ennast süstimisprotsessi suhtes ebakindlalt, pöörduge oma arsti või apteekri poole.
- Ärge raputage ravimit.
- Ärge kasutage ravimit, kui see on pärast pakendist väljavõtmist maha kukkunud.
- Lülitage sisse „ava“:
 - Vajutage  (Sisse/Välja nupp) ühe sekundi jooksul või kuni ekraani valgustus lülitub sisse ning te kuulete heli.
 - “Tere” ilmub ekraanile 2 sekundiks – see tähendab, et “ava” on sisse lülitatud.
- Seejärel näitab “ava”:
 - Teie praegust annust ning seda, kui sageli te peate seda süstima,
 - Siis ilmub teade “Kontrollige ravimit ning seejärel sisestage ravim”.
-  Kontrollige ravimit läbi ravimi korpuse.
 - Ärge kasutage, kui lahus on värvi muutnud, hägune või selles leidub nähtavaid osakesi.
 - Te võite näha õhumulle - see on normikohane. Õhumulle sisaldava lahuse süstimine naha alla on ohutu.
-  Kontrollige, et punane “ravimi taseme indikaator” on kolbampulli tipus.
 - Ravim sisaldab 1 ml Cimzia’t ning pole lõpuni täidetud – see on normikohane.
 - Ärge eemaldage veel ravimilt nõela korki.

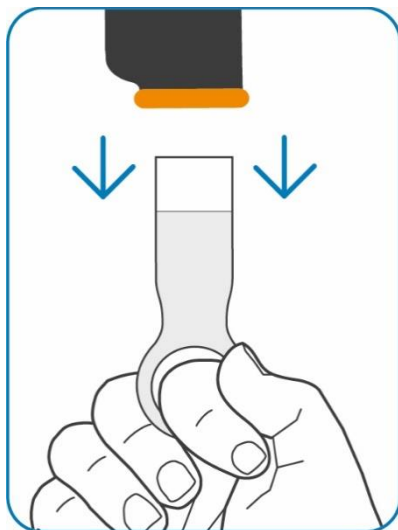


- Lükake kindla liigutusega lame otsa kork „ava“ põhjaosas asuvasse ravimi/süsti porti – lükake, kuni kuulete klõpsatust.
 - Ärge keerake annusti kolbampulli – see on spetsiaalse kujuga, nii et see asetub õigesti.

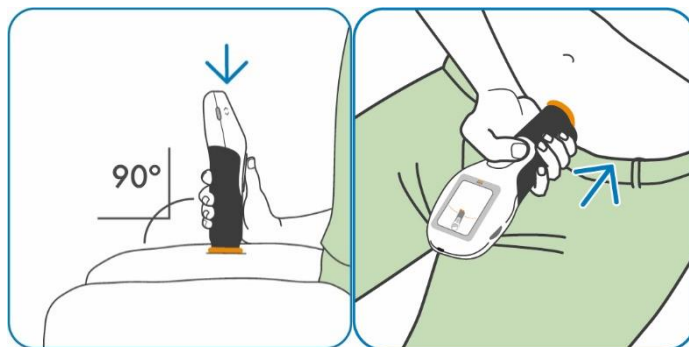


- Laske nõela korgist lahti – see võimaldab „ava-l“ kontrollida, kas ravim on kasutusvalmis. Ärge eemaldage nõela korki.
 - „Ravim vastu võetud“ ilmub ekraanile, kui ravim on kasutusvalmis.
 - Pärast lühikest pausi tõmbab „ava“ automaatselt kolbampulli edasi.
- Ekraanil on näha hetkel kehtiv süstimiskiirus (ravimi voolu kiirus).
 - Te võite seda kiirust muuta, kasutades „ava“ küljel asuvat „keritavat ketast“.
 - Te võite valida „kõige aeglasem“, „aeglane“, „kiire“ või „kõige kiirem“ – see kontrollib, kui kiiresti ravimit süstitakse ning seda tuleb valida (ja kohandada) vastavalt teie isiklikule mugavuseelistusele. Teie arst võib teile selles osas nõu anda.
- Ekraanile ilmub „Eemaldage ning hoidke alles nõela kork“.
- Eemaldage nõela kork alles siis, kui olete valmis süstima.
- Kui olete valmis, eemaldage nõela kork, tõmmates seda kindla liigutusega allapoole.

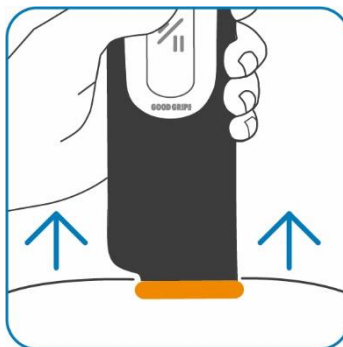
- Kui nõela kork on eemaldatud, peate süstima 5 minuti jooksul. Süstimisega kiirustada pole vaja – 5 minutit on piisav aeg. Ekraanil on näha järelejäänud aeg.
- **Hoidke nõela kork alles** – teil läheb seda pärast vaja, et eemaldada kasutatud ravim „ava-st“.



- Võtke mugav asend ning istuge süstimise ajaks.
 - Püüdke lõdvestuda, sest see teeb süstimise mugavamaks.
- Asetage oranž nahasensor süstekoha vastu, kuhu kavatsete süstida.
 - Asetage „ava“ täisnurga all nahale nii, et ekraan jääb teie poole. See tagab, et süstite õigesti.
 - Asetage „ava“ nii nagu näidatud, selleks et ulatuksite mugavalt  (Start/Paus nupp) ilma „ava-t“ liigutamata.



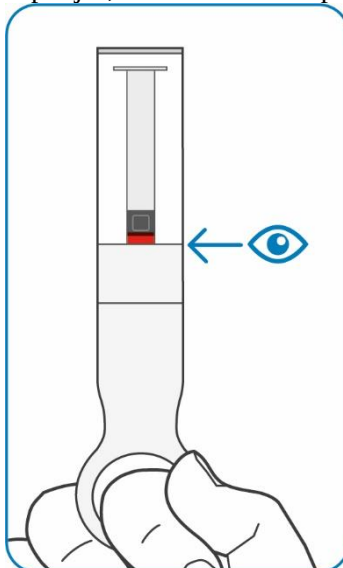
- Niipea kui „ava“ on kindlalt vastu teie nahka, ilmub ekraanile „Kui olete valmis, vajutage > üks kord“.
- Vajutage  (Start/Paus nupp).
 - Süstimise ajal hoidke „ava-t“ kindlalt vastu nahka.
 - Vältige „ava“ eemaldamist nahalt süstimise ajal, selleks et tagada kogu annuse süstimine.
 - Kui „ava“ eemaldatakse süstimise ajal kogemata nahalt, peatub süstimine automaatselt ning nõel liigub „ava“ sisse tagasi. Täielikuks süstimiseks toimige järgmiselt:
 - Korrake punkti 2 (Süstekoha valimine ja ettevalmistus), kasutades erinevat süstek kohta
 - Suruge „ava“ kindlalt vastu nahka, selleks et alustada uuesti süstimist ning siis
 - Vajutage  (Start/Paus nupp).
- Kui te olete süstimisprotseduuri suhtes ebakindel, pöörduge oma arsti või apteekri poole. Ärge üritage süstimisprotseduuri korrata ilma oma arsti või apteekriga nõu pidamata.
- Kui süstimine on täielikult lõppenud, ilmub „ava“ ekraanile teade „Süstimine lõpetatud. Palun eemaldage nahalt“ – siis võite te „ava“ oma nahalt eemaldada.



- Avaldage marlilapikesega süstitud piirkonnale survet mõne sekundi jooksul.
 - Ärge hõõruge süstitud piirkonda.
 - Vajadusel võib süstekoha katta väikese plaastriga.
- Teated “Nõel katmata! Käsitsege ettevaatlikult!” ja “Palun asetage nõelale kork” ilmuvad ekraanile seni, kuni nõela kork on tagasi asetatud.
- Asetage nõelale kork tagasi.
- Laske nõela korgist lahti selleks, et “ava” saaks kasutatud ravimi välja lükata.
- Kui ekraanile ilmub “Eemaldage ja visake ära kasutatud ravim”, tõmmake ravim välja, kasutades nõela korki.

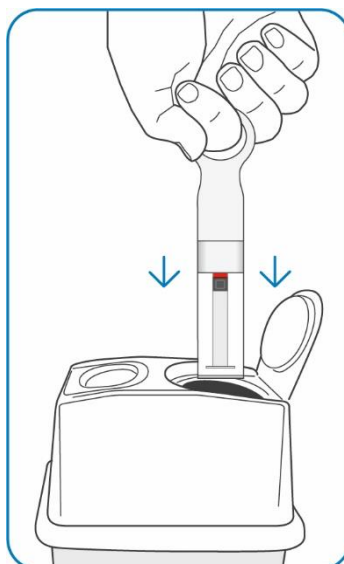


Kontrollige, et punane ravimi taseme indikaator oleks kolbampulli põhjas – see näitab, et kogu ravim süstiti. Kui indikaator ei ole põhjas, võtke ühendust apteekriga.



4. Pärast kasutamist

- Ärge kasutage kolbampulli uuesti.
- Pärast süstimist visake kohe kasutatud kolbampull (kolbampullid) ära spetsiaalsesse konteinerisse, nagu on juhendanud teid arst, meditsiiniõde või apteeker.
- Hoidke konteinerit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Kui te peate tegema arsti poolt määratud teise süsti:
 - Ekraanile ilmub teade “Teil on veel 1 süst jäänud”.
 - Korrake süstimisprotseduuri alates punktist 2.



- Hoidke “ava-t” pärast kasutamist säilituskarbis.