LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia yhdessä ml:ssa.

Sertolitsumabipegoli on rekombinantti, humanisoitu Fab'-vasta-ainefragmentti tuumorinekroositekijä alfaa (TNF-α) vastaan. Fab'-fragmentti tuotetaan *Escherichia coli* -bakteerissa ja konjugoidaan polyetyleeniglykoliin (PEG).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai keltainen liuos. Liuoksen pH on noin 4,7.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma
Cimzia yhdessä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu

- aikuispotilaiden keskivaikean tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon, kun vaste taudinkulkua muuttaviin reumalääkkeisiin (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD), kuten metotreksaattiin, ei ole ollut riittävä. Cimzia voidaan antaa monoterapiana, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai jos metotreksaattihoidon jatkaminen ei sovi potilaalle.

- aikuisten vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon, silloin kun potilas ei ole saanut aiempaa hoitoa metotreksaatilla tai muilla taudinkulkua muuttavilla reumalääkkeillä.

Cimzian, kun sitä on annettu yhdistelmänä metotreksaatin kanssa, on osoitettu hidastavan nivelvaurioiden radiografista etenemistä ja parantavan fyysistä toimintakykyä.

Aksiaalinen spondylartriitti
Cimzia on tarkoitettu aikuispotilaiden vaikeiden, aktiivisten aksiaalisten spondylartriittien hoitoon, ja näitä ovat:

Selkärankareuma (eli röntgenpositiivinen aksiaalinen spondylartriitti)
Cimzia on tarkoitettu aikuispotilaiden vaikean, aktiivisen selkärankareuman hoitoon, kun tulehduskipulääkkeillä (NSAIDit) ei ole saatu riittävää hoitovastetta tai kun potilas ei siedä niitä.

Aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (eli röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti)
Cimzia on tarkoitettu niiden aikuispotilaiden vaikean, aktiivisen röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin hoitoon, joilla on objektiivisia tulehduksen merkkejä magneettikuvissa (MRI) ja/tai suurentunut C-reaktiivisen proteiinin (CRP) arvo, silloin kun tulehduskipulääkkeillä (NSAIDit) ei ole saatu riittävää hoitovastetta tai kun potilas ei siedä niitä.

Nivelpsoriaasi
Cimzia yhdessä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu aikuispotilaiden aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon, kun vaste aiemmin käytettyyn taudinkulkua muuttavaan reumalääkehoitoon (DMARD) ei ole ollut riittävä.

Cimzia voidaan antaa monoterapiana, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai jos metotreksaattihoidon jatkaminen ei sovi potilaalle.

Läiskäpsoriaasi
Cimzia on tarkoitettu keskivaikeaan tai vaikeaan läiskäpsoriaasiin aikuisille, joille voidaan antaa systeemistä hoitoa.

Tarkemmat tiedot hoitovaikutuksista, ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava ja toteutettava Cimzian käyttöaiheissa mainittujen sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin seurannassa. Potilaille on annettava erityinen muistutuskortti.

Annostus

Nivelreuma, nivelpsoriaasi, aksiaalinen spondylartriitti, läiskäpsoriaasi

Aloitusannos
Cimzia-hoidon suositeltu aloitusannos aikuispotilaille on 400 mg (annetaan kahtena 200 mg:n injektiona ihon alle) viikoilla 0, 2 ja 4. Nivelreumassa ja nivelpsoriaasissa metotreksaattihoitoa jatketaan tarvittaessa Cimzia-hoidon aikana.

Ylläpitoannos
Nivelreuma
Aloitusannoksen jälkeen Cimzia-hoidon suositeltu ylläpitoannos nivelreumaa sairastaville aikuisille on 200 mg kahden viikon välein. Kliinisen vasteen vahvistuttua voidaan harkita vaihtoehtoista ylläpitoannostusta 400 mg neljän viikon välein. Metotreksaattihoitoa jatketaan tarvittaessa Cimzia-hoidon aikana.

Aksiaalinen spondylartriitti
Aloitusannoksen jälkeen Cimzia-hoidon suositeltu ylläpitoannos aksiaalista spondylartriittia sairastaville aikuisille on 200 mg kahden viikon välein tai 400 mg neljän viikon välein. Kun Cimzia-hoito on jatkunut vähintään vuoden, voidaan harkita ylläpitoannoksen pienentämistä tasolle 200 mg neljän viikon välein, mikäli potilas on saavuttanut pitkäkestoisen remission (ks. kohta 5.1).

Nivelpsoriaasi
Aloitusannoksen jälkeen Cimzia-hoidon suositeltu ylläpitoannos nivelpsoriaasia sairastaville aikuisille on 200 mg kahden viikon välein. Kliinisen vasteen vahvistuttua voidaan harkita vaihtoehtoista ylläpitoannostusta 400 mg neljän viikon välein. Metotreksaattihoitoa jatketaan tarvittaessa Cimzia-hoidon aikana.

Käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että kliininen vaste edellä mainituissa käyttöaiheissa saavutetaan tavallisesti 12 hoitoviikon kuluessa. Jos potilaalla ei todeta hyötyä hoidosta ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin uudelleen.

Läiskäpsoriaasi
Aloitusannoksen jälkeen Cimzia-hoidon ylläpitoannos läiskäpsoriaasia sairastaville aikuisille on 200 mg kahden viikon välein. Harkinnan mukaan voidaan antaa 400 mg kahden viikon välein, jos potilaalla on riittämätön vaste. (Katso kohta 5.1.)

Läiskäpsoriaasia sairastavista potilaista käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että kliininen hoitovaste saavutetaan tavallisesti 16 hoitoviikon kuluessa. Jos potilaalla ei todeta hyötyä hoidosta ensimmäisten 16 hoitoviikon aikana, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin uudelleen. Joidenkin hoidon alussa osittaista hoitovastetta osoittaneiden potilaiden hoitovaste voi myöhemmin parantua, jos hoito jatkuu yli 16 viikon ajan.

Ottamatta jäänyt annos
Jos potilaalta jää annos ottamatta, häntä on neuvottava pistämään seuraava Cimzia-annos heti, kun hän huomaa unohtaneensa sen ja jatkamaan sen jälkeen annosten pistämistä annetun ohjeen mukaisesti.

Erityisryhmät
Pediatriset potilaat (< 18-vuotiaat)
Cimzian turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)
Annosta ei tarvitse muuttaa. Populaatiofarmakokineettiset analyysit eivät viitanneet siihen, että iällä olisi vaikutusta (ks. kohta 5.2).

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta
Cimzia-injektionestettä ei ole tutkittu näillä potilasryhmillä. Annostussuosituksia ei voida antaa (ks. kohta 5.2).

Antotapa
Esitäytetyn ruiskun kokonaissisällön (1 ml) saa antaa vain ihonalaisena injektiona. Sopivia pistoskohtia ovat reisi tai vatsa.

Kun potilas on saanut riittävän opastuksen injektiotekniikkaan, hän voi pistää Cimzia-pistoksen itse käyttämällä esitäytettyä ruiskua, jos lääkäri arvioi sen asianmukaiseksi ja potilas on tarvittavassa lääkärin seurannassa. Esitäytetty ruisku, jossa on neulan suoja, on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisten käyttöön. Lääkärin pitää keskustella potilaan kanssa siitä, mikä vaihtoehtoisista injektiolaitteista on sopivin.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivisessa vaiheessa oleva tuberkuloosi tai muu vaikea infektio, kuten sepsis tai opportunisti-infektiot (ks. kohta 4.4).

Keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokat III tai IV) (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys
Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot
Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin infektioiden, kuten tuberkuloosin, oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ennen Cimzia-hoitoa, sen aikana ja jälkeen. Koska sertolitsumabipegolin eliminaatio voi kestää jopa 5 kuukautta, seurantaa on jatkettava koko tämän ajan (ks. kohta 4.3).

Cimzia-hoitoa ei saa aloittaa potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä aktiivisessa vaiheessa oleva infektio, krooninen tai paikallinen infektio mukaan lukien, ennen kuin infektio on saatu hallintaan (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalle kehittyy uusi infektio Cimzia-hoidon aikana, hänen tilaansa on seurattava tarkoin. Jos potilaalle kehittyy uusi vakava infektio, Cimzian anto on lopetettava siihen saakka, kunnes infektio on saatu hallintaan. Lääkärin on oltava varovainen harkitessaan Cimzia-hoitoa potilaalle, jolla on aiemmin ollut toistuvia tai opportunistisia infektioita tai taustalla oleva sairaus, joka saattaa altistaa hänet infektioille, immunosuppressiivisten lääkkeiden samanaikainen käyttö mukaan lukien.

Nivelreumaa sairastavilla potilailla ei välttämättä esiinny heidän sairautensa ja samanaikaisten lääkitysten vuoksi infektion tyypillisiä oireita, kuten kuumetta. Infektion, etenkin vakavan infektion epätyypillisten kliinisten ilmenemismuotojen, varhainen havaitseminen on siksi erittäin tärkeää, jotta diagnoosin ja hoidon aloittamisen viive voidaan minimoida.

Cimzia-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu vakavia infektioita, kuten sepsistä ja tuberkuloosia (miliaarituberkuloosi, hajapesäkkeinen tuberkuloosi ja ekstrapulmonaalinen tuberkuloosi mukaan lukien) sekä opportunisti-infektioita (esim. histoplasmoosia, nokardiaa, kandidiaasia). Osa näistä tapauksista on johtanut kuolemaan.

Tuberkuloosi
Kaikki potilaat on tutkittava aktiivisen ja inaktiivisen (piilevän) tuberkuloosi-infektion varalta ennen Cimzia-hoidon aloittamista. Tutkimuksessa on selvitettävä tarkoin potilaan aiemmat terveystiedot, kuten potilaan aiemmin sairastama tuberkuloosi tai aiempi mahdollinen kontakti aktiivista tuberkuloosia sairastavan kanssa ja potilaan aiemmin ja/tai parhaillaan saama immunosuppressiivinen hoito. Kaikille potilaille on tehtävä asianmukaiset seulontatestit, esim. ihoon tehtävä tuberkuliinikoe ja keuhkokuvaus (mahdollisesti paikallisten suositusten mukaisesti). Näiden testien tekeminen suositellaan kirjaamaan muistutuskorttiin. Lääkettä määrääviä muistutetaan väärän negatiivisen tuberkuliinikokeen vaarasta, etenkin vaikeasti sairailla tai immuunipuutteisilla potilailla.

Jos potilaalla todetaan aktiivinen tuberkuloosi ennen Cimzia-hoitoa tai sen aikana, hoitoa ei saa aloittaa, tai se on keskeytettävä (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalla epäillään piilevää tuberkuloosia, on syytä konsultoida tuberkuloosin hoitoon perehtynyttä lääkäriä. Kaikissa alla mainituissa tilanteissa Cimzia-hoidon hyöty–riski-suhde on arvioitava hyvin tarkoin.

Jos todetaan piilevä tuberkuloosi, asianmukainen tuberkuloosihoito on aloitettava paikallisten suositusten mukaisesti ennen Cimzia-hoidon aloittamista.
Tuberkuloosilääkitystä on harkittava ennen Cimzia-hoidon aloittamista myös silloin, jos potilaalla on aiemmin ollut piilevä tai aktiivinen tuberkuloosi eikä riittävää hoitoa voida varmistaa, sekä silloin, jos potilaalla on merkittäviä tuberkuloosin riskitekijöitä huolimatta negatiivisesta testituloksesta piilevän tuberkuloosin suhteen. Biologisten kokeiden tekemistä tuberkuloosin seulomiseksi on harkittava ennen Cimzia-hoidon aloittamista, jos piilevä tuberkuloosi on mahdollinen BCG-rokotuksesta huolimatta.

TNF:n estäjällä, myös Cimzialla, hoidetuilla potilailla on ilmennyt aktiivista tuberkuloosia aiemmin tai samanaikaisesti annetusta tuberkuloosin estohoidosta huolimatta. Joillekin potilaille, joiden aktiivinen tuberkuloosi on hoidettu tuloksellisesti, on Cimzia-hoidon aikana kehittynyt tuberkuloosi uudestaan.

Potilaita on kehotettava kääntymään lääkärin puoleen, jos heille ilmaantuu Cimzia-hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosiin viittaavia löydöksiä/oireita (esim. pitkittyvää yskää, kuihtumista/painon laskua, lievää kuumeilua, haluttomuutta).

Hepatiitti B -viruksen (HBV) reaktivaatio
Hepatiitti B:n reaktivaatiota on ilmennyt potilailla, jotka ovat saaneet TNF:n estäjää, mukaan lukien sertolitsumabipegolia, ja jotka ovat tämän viruksen kroonisia kantajia (ts. pinta-antigeenipositiivisia). Jotkut tapauksista ovat johtaneet kuolemaan.

Potilailta pitää testata HBV-infektio ennen Cimzia-hoidon aloittamista. Jos HBV-infektiotestin tulos on positiivinen, on suositeltavaa konsultoida hepatiitti B:n hoitoon erikoistunutta lääkäriä.

HBV:n kantajia, joille Cimzia-hoito on tarpeen, pitää tarkkailla huolellisesti aktiivisen HBV-infektion merkkien ja oireiden varalta koko hoidon ajan sekä useita kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen. Ei ole olemassa riittäviä tietoja HBV:tä kantavien potilaiden HBV-reaktivaation estosta käytettäessä viruslääkkeitä samanaikaisesti TNF:n estäjähoidon kanssa. Jos potilaalle kehittyy HBV-infektion reaktivaatio, Cimzia-hoito lopetetaan ja potilaalle aloitetaan tehokas antiviraalinen lääkitys sekä asianmukainen supportiivinen hoito.

Pahanlaatuiset kasvaimet ja lymfoproliferatiiviset sairaudet
TNF:n estäjien mahdollista osuutta pahanlaatuisten kasvainten kehittymiseen ei tiedetä. Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan hoitoa TNF:n estäjillä potilaille, joilla on aiemmin ollut pahanlaatuisia kasvaimia, tai kun harkitaan hoidon jatkamista, kun potilaalle on kehittynyt pahanlaatuinen kasvain.

TNF:n estäjiä saaneilla potilailla lymfoomien, leukemian tai muiden pahanlaatuisten kasvainten mahdollista riskiä ei tämänhetkisen tietämyksen perusteella voida sulkea pois.

Cimzialla ja muilla TNF:n estäjillä tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa lymfoomaa ja muita pahanlaatuisia kasvaimia on havaittu useammin TNF:n estäjiä saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla verrokeilla (ks. kohta 4.8). Potilailla, jotka ovat saaneet TNF:n estäjiä niiden markkinoille tulon jälkeen, on raportoitu leukemiatapauksia. Pitkään hyvin aktiivista tulehdussairautta sairastaneilla nivelreumapotilailla on suurentunut lymfooma- ja leukemiariski, mikä vaikeuttaa riskin arviointia.

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on ollut aiemmin pahanlaatuisia kasvaimia, tai potilailla, joiden hoitoa jatketaan Cimzia-lääkityksen aikana ilmenneestä pahanlaatuisesta kasvaimesta huolimatta.

Ihosyövät
Melanoomaa ja merkelinsolukarsinoomaa on raportoitu TNF:n estäjillä hoidetuilla potilailla, sertolitsumabipegoli mukaan luettuna (ks. kohta 4.8). Säännöllisin väliajoin toistuvaa ihon tutkimista suositellaan etenkin potilailta, joilla on ihosyövän riskitekijöitä.

Pahanlaatuiset kasvaimet lapsipotilailla
Pahanlaatuisia kasvaimia on raportoitu lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (≤ 22-vuotiailla), jotka ovat saaneet TNF:n estäjiä (hoidon alkaessa ikä ollut ≤ 18 vuotta) näiden markkinoille tulon jälkeen. Osa näistä tapauksista on johtanut potilaan kuolemaan. Noin puolet raportoiduista pahanlaatuisista kasvaimista oli lymfoomia. Muissa tapauksissa esiintyi monia erilaisia pahanlaatuisia kasvaimia, myös harvinaisia pahanlaatuisia kasvaimia, jotka liittyvät tavallisesti immuunisupressioon. TNF:n estäjiä saaneilla lapsilla ja nuorilla pahanlaatuisten kasvainten riskiä ei voida sulkea pois.

TNF:n estäjillä hoidetuilla potilailla on markkinoilletulon jälkeen raportoitu hepatospleenistä T-solulymfoomaa (HSTCL). Tämä harvinainen T-solulymfooma on taudinkuvaltaan hyvin aggressiivinen ja tavallisesti fataali. Suurin osa TNF:n estäjillä raportoiduista tapauksista ilmeni Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla nuorilla tai nuorilla aikuisilla miehillä. Lähes kaikkia näistä potilaista oli hoidettu immunosuppressanteilla – atsatiopriinilla ja/tai 6-merkaptopuriinilla – samanaikaisesti TNF:n estäjän kanssa joko diagnoosihetkellä tai sitä ennen. Hepatospleenisen T-solulymfooman kehittymisen riskiä ei voida poissulkea potilailla, joita hoidetaan Cimzialla.

Krooninen keuhkoahtaumatauti (COPD)
Toisen TNF:n estäjän, infliksimabin, käyttöä arvioivassa eksploratiivisessa kliinisessä tutkimuksessa keskivaikeaa tai vaikeaa kroonista keuhkoahtaumatautia (COPD) sairastavilla potilailla raportoitiin pahanlaatuisia kasvaimia, lähinnä keuhkojen tai pään ja kaulan kasvaimia, useammin infliksimabihoitoa saaneilla potilailla kuin verrokeilla. Kaikki potilaat olivat aiemmin tupakoineet runsaasti. TNF:n estäjien käytössä on siksi oltava varovainen hoidettaessa kroonista keuhkoahtaumatautia sairastavia potilaita sekä potilaita, joilla pahanlaatuisten kasvainten riski on suurentunut runsaan tupakoinnin vuoksi.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
Cimzia on vasta-aiheinen keskivaikeaa tai vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohta 4.3). Toisella TNF:n estäjällä tehdyssä kliinisessä lääketutkimuksessa havaittiin kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuvan kuolleisuuden lisääntymistä. Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa on ilmoitettu myös Cimzia-hoitoa saaneilla nivelreumaa sairastavilla potilailla. Cimzia-valmistetta on annettava varoen lievää sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka I tai II) sairastaville potilaille. Jos potilaalle kehittyy uusia kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireita tai aiemmat oireet pahenevat, Cimzia-hoito on lopetettava.

Hematologiset reaktiot
TNF:n estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu harvinaisina tapauksina pansytopeniaa, mukaan lukien aplastista anemiaa. Vereen kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten potilaan hoidon kannalta merkittäviä sytopenioita (esim. leukopeniaa, pansytopeniaa, trombosytopeniaa) on ilmoitettu Cimzia-hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Kaikkia potilaita on neuvottava hakeutumaan heti lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy veren dyskrasiaan tai infektioon viittaavia löydöksiä tai oireita (esim. pitkittynyttä kuumetta, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta) Cimzia-hoidon aikana. Potilaan Cimzia-hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos veriarvojen merkittävät poikkeavuudet varmistuvat.

Neurologiset vaikutukset
TNF:n estäjien käyttöön on liittynyt harvinaisina tapauksina uusien kliinisten oireiden ilmaantumista tai aiempien kliinisten oireiden pahenemista ja/tai kuvantamalla todettu demyelinaatiosairaus, multippeliskleroosi mukaan lukien. Jos potilaalla on jo ennestään olemassa oleva tai vasta äskettäin ilmennyt demyelinaatiosairaus, TNF:n estäjähoidon hyötyjä ja riskejä on harkittava tarkoin ennen Cimzia-hoidon aloittamista. Cimzia-hoitoa saaneilla on ilmoitettu harvinaisina tapauksina neurologisia häiriöitä, kuten kouristuskohtauksia, hermotulehduksia ja perifeeristä neuropatiaa.

Yliherkkyys
Cimzia-valmisteen antamisen jälkeen harvinaisina haittavaikutuksina on raportoitu vaikeita yliherkkyysreaktioita. Osa näistä reaktioista ilmaantui ensimmäisen Cimzia-injektion jälkeen. Jos vaikeita reaktioita ilmenee, Cimzia-valmisteen antaminen on lopetettava heti ja aloitettava asianmukainen hoito.

Cimzian käytöstä potilaille, joilla on esiintynyt vaikeita yliherkkyysreaktioita muille TNF:n estäjille, on vähän tietoja, joten tällaisten potilaiden hoidossa on oltava varovainen.

Herkkyys lateksille
Cimzia esitäytetyn ruiskun irrotettavan korkin sisällä oleva neulan suojus sisältää luonnonkumin (lateksin) johdannaista (ks. kohta 6.5). Luonnonkumin kanssa kosketuksiin joutuminen voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita lateksille herkistyneille henkilöille. Cimzia esitäytetyn ruiskun irrotettavassa korkissa ei ole tähän mennessä havaittu antigeenistä lateksiproteiinia. Yliherkkyysreaktioiden mahdollista riskiä ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois lateksille herkistyneillä henkilöillä.

Immunosuppressio
Koska tuumorinekroositekijä (TNF) välittää tulehdusreaktiota ja muuntaa solujen immuunivastetta, TNF:n estäjiin, myös Cimzia-hoitoon, liittyy mahdollisesti immunosuppressiota, joka vaikuttaa elimistön vastustuskykyyn infektioita ja pahanlaatuisia kasvaimia vastaan.

Autoimmuniteetti
Cimzia-hoito voi johtaa tumavasta-aineiden muodostumiseen ja melko harvinaisissa tilanteissa SLE-tyyppisen oireyhtymän kehittymiseen (ks. kohta 4.8). Pitkäaikaisen Cimzia-hoidon vaikutusta autoimmuunisairauksien kehittymiseen ei tiedetä. Jos potilaalle kehittyy SLE-tyyppiseen oireyhtymään viittaavia oireita Cimzia-hoidon jälkeen, hoito on lopetettava. Cimzia-hoitoa ei ole tutkittu erityisesti SLE-potilasryhmässä (ks. kohta 4.8).

Rokotukset
Cimzia-hoitoa saaville potilaille voidaan antaa rokotuksia, ei kuitenkaan eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. Cimzia-hoitoa saaneiden potilaiden vasteesta eläviä taudinaiheuttajia sisältäville rokotteille tai infektion toissijaisesta tarttumisesta elävästä rokotteesta ei ole tietoa. Cimzia-hoidon aikana ei saa antaa samanaikaisesti eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita.

Lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa reumapotilailla todettiin samanlainen vasta-ainevaste Cimzia- ja lumeryhmän välillä, kun pneumokokkipolysakkaridirokotetta ja influenssarokotetta annettiin samanaikaisesti Cimzian kanssa. Kuitenkin Cimziaa ja metotreksaattia saavilla potilailla oli matalampi humoraalinen vaste verrattuna pelkästään Cimziaa saaviin potilaihin. Tämän kliinistä merkitystä ei tunneta.

Muiden biologisten valmisteiden samanaikainen käyttö
Kliinisissä lääketutkimuksissa havaittiin vaikeita infektioita ja neutropeniaa anakinran (interleukiini 1 -reseptoriantagonisti) tai abataseptin (CD28-modulaattori) ja toisen TNF:n estäjän, etanerseptin, samanaikaisen käytön yhteydessä, eikä hoidosta havaittu olevan lisähyötyä pelkällä TNF:n estäjällä annettuun hoitoon nähden. Muun TNF:n estäjän ja joko abataseptin tai anakinran yhdistelmäkäytön yhteydessä havaittujen haittavaikutusten luonteen vuoksi myös anakinran tai abataseptin ja muiden TNF:n estäjien käytöstä yhdistelmänä voi aiheutua samankaltaisia haittoja. Tämän vuoksi sertolitsumabipegolin käyttöä yhdistelmänä anakinran tai abataseptin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Leikkaukset
Kirurgisten toimenpiteiden turvallisuudesta Cimzia-hoitoa saaville potilaille on vähän kokemusta. Jos potilaalle suunnitellaan kirurgista toimenpidettä, sertolitsumabipegolin 14 vuorokauden pituinen puoliintumisaika on otettava huomioon. Jos potilaalle on tehtävä leikkaus Cimzia-hoidon aikana, infektioiden ilmaantumista on seurattava tarkoin ja ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

Aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (aPTT) määritys
Cimzia-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu häiriöitä tiettyjen veren hyytymistä mittaavien kokeiden yhteydessä. Cimzia saattaa aiheuttaa virheellisiä suurentuneita aPTT-tuloksia potilailla, joilla ei ole hyytymishäiriöitä. Tällaisia vaikutuksia on havaittu seuraavien kokeiden yhteydessä: Diagnostica Stagon testit PTT-Lupus Anticoagulant (LA) test ja Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) Automate tests sekä Instrumentation Laboratoriesin testit HemosIL APTT-SP liquid ja HemosIL lyophilized silica test. Hoito saattaa vaikuttaa myös muihin aPTT-määrityksiin. Ei ole näyttöä siitä, että Cimzia-hoito vaikuttaisi veren hyytymiseen *in vivo*. Kun potilas on saanut Cimzia-hoitoa, veren hyytymiskokeiden poikkeavien tulosten tulkintaan on kiinnitettävä erityistä huomiota. Trombiiniajan (TT) ja protrombiiniajan (PT) määrityksiin kohdistuvia häiriöitä ei ole havaittu.

Iäkkäät potilaat
Kliinisissä tutkimuksissa infektioiden esiintymistiheys näytti olevan suurempi ≥ 65-vuotiailla kuin nuoremmilla, mutta kokemusta iän vaikutuksesta on vähän. Iäkkäiden potilaiden hoidossa on oltava varovainen, ja infektioiden ilmaantumiseen on kiinnitettävä erityistä huomiota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen hoito metotreksaatin, kortikosteroidien, ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAIDit) ja kipulääkkeiden kanssa ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella näyttänyt vaikuttavan sertolitsumabipegolin farmakokineettisiin ominaisuuksiin.

Sertolitsumabipegolin ja anakinran tai abataseptin käyttöä yhdistelmänä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Cimzian ja metotreksaatin samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi metotreksaatin farmakokinetiikkaan. Tutkimusten välisessä vertailussa sertolitsumabipegolin farmakokinetiikka vaikutti olevan samankaltainen kuin terveillä tutkimushenkilöillä oli aiemmin havaittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset
Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava riittävää ehkäisyä. Raskautta suunnitteleville naisille voidaan Cimzia-valmisteen eliminaationopeuden vuoksi harkita ehkäisyn jatkamista 5 kuukauden ajan viimeisen Cimzia-annoksen antamisen jälkeen, mutta naisen hoidontarve on myös otettava huomioon (ks. alla).

Raskaus
Prospektiivisesti kerätyt tiedot yli 1 300:sta Cimzia-valmisteelle altistuneesta raskaudesta (yli 1 000 ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana altistunutta raskautta), joista raskauden lopputulos on tiedossa, eivät viittaa siihen, että Cimzia aiheuttaisi epämuodostumia. Lisätietoa kerätään parhaillaan, sillä saatavilla oleva kliininen kokemus on vielä liian vähäistä, jotta voitaisiin päätellä, ettei Cimzia-valmisteen raskaudenaikaiseen käyttöön liity lisääntynyttä riskiä.

Eläinkokeet jyrsijän (rotan) TNF-α:n estäjällä eivät tuoneet esiin näyttöä hedelmällisyyden heikkenemisestä eivätkä sikiölle aiheutuvasta haitasta. Tutkimukset ovat kuitenkin olleet riittämättömiä ihmisen reproduktiivisen toksisuuden kannalta (ks. kohta 5.3). Raskauden aikana annettu Cimzia saattaa vaikuttaa vastasyntyneen normaaliin immuunivasteeseen TNF-α:n estymisen vuoksi.
Cimzia-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on kliinisesti välttämätöntä.

Non-kliiniset tutkimukset viittaavat lievään tai merkityksettömään sertolitsumabipegolin homologisen Fab-fragmentin siirtymiseen istukan kautta (ei Fc-alue) (ks. kohta 5.3).

Kliinisessä tutkimuksessa 16:tta raskaana olevaa naista hoidettiin sertolitsumabipegolilla (200 mg joka toinen viikko tai 400 mg joka neljäs viikko). Syntymän yhteydessä 14 imeväiseltä mitatut sertolitsumabipegolipitoisuudet plasmassa olivat 13 näytteessä alle määritysrajan (Below the Limit of Quantification, BLQ); yhdessä näytteessä pitoisuus oli 0,042 mikrog/ml, ja lapsen ja äidin plasman suhde oli syntymähetkellä 0,09 %. Viikolla 4 ja viikolla 8 kaikkien imeväisten pitoisuudet olivat alle määritysrajan. Pienten sertolitsumabipegolipitoisuuksien kliinistä merkitystä imeväisille ei tunneta. Vastasyntyneille, jotka ovat altistuneet sertolitsumabipegolille kohdussa, ei suositella annettavaksi eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita (esim. BCG-rokote) vähintään 5 kuukauteen äidin viimeisen raskauden aikana saaman Cimzia-annoksen jälkeen, paitsi jos rokotuksen hyödyt ovat selvästi suuremmat kuin teoreettinen riski, joka aiheutuu elävää tai heikennettyä elävää taudinaiheuttajaa sisältävän rokotteen antamisesta näille imeväisille.

Imetys
Cimzia-hoitoa saaneilla 17 imettävällä naisella tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa osoitettiin, että sertolitsumabipegolin siirtyminen plasmasta rintamaitoon on minimaalista. Äidin sertolitsumabipegoliannoksesta 24 tunnin aikana imeväiseen kulkeutuneeksi prosenttiosuudeksi arvioitiin 0,04–0,30 %. Sertolitsumabipegoli on lisäksi proteiini, joka suun kautta otettuna hajoaa maha-suolikanavassa, joten absoluuttinen biologinen hyötyosuus rintaruokituilla imeväisillä on oletettavasti hyvin pieni.

Näin ollen Cimziaa voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys
Urospuolisilla jyrsijöillä on havaittu vaikutuksia siittiöiden liikkuvuutta osoittavissa mittareissa ja siittiömäärän vähenemistä, mutta ei ilmeisiä vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

Kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin sertolitsumabipegolin vaikutusta siemennesteen laatuparametreihin. 20 tervettä miestä satunnaistettiin saamaan ihonalaisesti joko 400 mg:n kerta-annos sertolitsumabipegolia tai lumelääkettä. 14 viikon seurannan aikana ei sertolitsumabipegolilla todettu vaikutusta siemennesteen laatuparametreihin verrattuna lumelääkkeeseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Cimzia saattaa vaikuttaa vähäisessä määrin ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Huimausta (kiertohuimaus, näköhäiriöt ja väsymys mukaan lukien) saattaa esiintyä Cimzian annon jälkeen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Nivelreuma
Cimziaa tutkittiin kontrolloiduissa ja avoimissa
tutkimuksissa 4 049 nivelreumapotilaalla 92 kuukauden ajan.

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa Cimzia-hoitoa saaneiden potilaiden altistuksen kesto oli noin nelinkertainen lumeryhmään verrattuna. Tämä ero altistuksessa johtuu pääasiassa siitä, että lumelääkettä saaneet potilaat keskeyttivät todennäköisemmin tutkimukseen osallistumisensa aikaisin. Lisäksi tutkimuksissa RA-I ja RA-II potilaiden, joilla ei esiintynyt vastetta viikolla 16, oli keskeytettävä tutkimukseen osallistuminen, ja suurin osa näistä potilaista sai lumelääkettä.

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeyttäneiden potilaiden osuus oli kontrolloitujen tutkimusten aikana 4,4 % Cimzia-hoitoa saaneista ja 2,7 % lumehoitoa saaneista.

Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset kuuluivat Infektiot-ryhmään, ja niitä raportoitiin 14,4 %:lla Cimzia-hoitoa saaneista ja 8,0 %:lla lumehoitoa saaneista, Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat -ryhmään, joissa niitä raportoitiin 8,8 %:lla Cimzia-hoitoa saaneista ja 7,4 %:lla lumehoitoa saaneista tai Iho ja ihonalainen kudos -ryhmään, joissa niitä raportoitiin 7,0 %:lla Cimzia-hoitoa saaneista ja 2,4 %:lla lumehoitoa saaneista.

Aksiaalinen spondylartriitti
Cimziaa tutkittiin aluksi 325:llä aktiivista aksiaalista spondylartriittia (mukaan lukien selkärankareuma ja röngennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti) sairastaneella potilaalla pisimmillään 4 vuoden ajan kliinisessä AS001-tutkimuksessa, jossa 24 viikon lumekontrolloitua vaihetta seurasi annoksen suhteen sokkoutettu 24 viikon jakso ja 156 viikon avoin hoitojakso. Tämän jälkeen Cimziaa on tutkittu myös 317 potilaalla, jolla oli röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti, lumekontrolloidussa tutkimuksessa 52 viikon ajan (AS0006). Cimziaa on tutkittu myös aksiaalista spondylartriittia (mukaan lukien selkärankareuma ja röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti) sairastavilla potilailla kliinisessä tutkimuksessa enintään 96 viikon ajan. Tässä tutkimuksessa 48 viikon avointa sisäänottovaihetta (N = 736) seurasi 48 viikon lumekontrolloitu vaihe (N = 313) niiden potilaiden osalta, joiden remissio oli säilynyt (C-OPTIMISE). Cimziaa tutkittiin myös 96 viikon pituisessa avoimessa tutkimuksessa 89:llä aksiaalista spondylartriittia sairastavalla potilaalla, joilla oli aiemmin ollut dokumentoituja anteriorisen uveiitin pahenemisvaiheita. Kaikissa neljässä tutkimuksessa Cimzian turvallisuusprofiili näillä potilailla oli yhdenmukainen nivelreuman hoidossa todetun turvallisuusprofiilin ja aiempien Cimzia-kokemusten kanssa.

Nivelpsoriaasi
Cimziaa on tutkittu 409:llä nivelpsoriaasia sairastaneella potilaalla pisimmillään 4 vuoden ajan kliinisessä PsA001-tutkimuksessa, jossa 24 viikon lumekontrolloitua vaihetta seurasi annoksen suhteen sokkoutettu 24 viikon jakso ja 168 viikon avoin hoitojakso. Cimzian turvallisuusprofiili nivelpsoriaasin hoidossa oli yhdenmukainen nivelreuman hoidossa todetun turvallisuusprofiilin ja aiempien Cimzia-kokemusten kanssa.

Läiskäpsoriaasi
Cimzia-valmistetta on tutkittu 1 112 psoriaasipotilaalla kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa enintään kolmen vuoden ajan. Vaiheen III ohjelmassa aloitus- ja ylläpitovaiheita seurasi 96 viikon avoin hoitojakso (ks. kohta 5.1). Cimzia-valmisteen pitkän aikavälin turvallisuusprofiili

annostuksilla 400 mg ja 200 mg kahden viikon välein oli yleisesti ottaen samankaltainen ja yhdenmukainen aiempien Cimzia-kokemusten kanssa.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa viikon 16 loppuun mennessä vakavia haittatapahtumia saaneita potilaita oli Cimzia-ryhmässä 3,5 % ja lumelääkeryhmässä 3,7 %.
Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtumien vuoksi hoidon keskeyttäneitä potilaita oli Cimzia-ryhmässä 1,5 % ja lumelääkeryhmässä 1,4 %.

Viikon 16 loppuun mennessä ilmoitetut yleisimmät haittavaikutukset kuuluivat elinjärjestelmäluokkaan Infektiot, ja niitä ilmoitettiin 6,1 %:lla Cimzia-potilaista ja 7 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Yleisoireita ja antopaikassa todettavia haittoja ilmoitettiin 4,1 %:lla Cimzia-potilaista ja 2,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista, ihon ja ihonalaisen kudoksen häiriöitä ilmoitettiin 3,5 %:lla Cimzia-potilaista ja 2,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, jotka perustuvat ensisijaisesti kokemuksiin lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista ja valmisteen markkinoilletulon jälkeisiin tapauksiin, jotka ainakin mahdollisesti liittyivät Cimzia-hoitoon, on lueteltu seuraavassa taulukossa 1 esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokan mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥1/10), yleinen (≥1/100, <1/10), melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100), harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000), hyvin harvinainen (<1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Haittavaikutukset kliinisissä lääketutkimuksissa ja valmisteen markkinoilletulon jälkeen

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot	Yleinen	bakteeri-infektiot (märkäpesäkkeet mukaan lukien), virusinfektiot (herpes zoster, papilloomavirus, influenssa mukaan lukien)
	Melko harvinainen	sepsis (usean elimen toimintahäiriöt, septinen sokki mukaan lukien), tuberkuloosi (miliaari-, hajapesäkkeinen ja ekstrapulmonaalinen tuberkuloosi mukaan lukien), sieni-infektiot (opportunisti-infektiot mukaan lukien)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Melko harvinainen	veren ja imukudoksen syövät (lymfooma ja leukemia mukaan lukien), elinten kiinteät kasvaimet, ei-melanooma ihosyöpä, syövän esiasteet (suun leukoplakia, melanosyyttiluomi mukaan lukien), hyvänlaatuiset kasvaimet ja kystat (ihon papillooma mukaan lukien)
	Harvinainen	ruoansulatuselimistön kasvaimet, melanooma
	Tuntematon	merkelinsolukarsinooma*, Kaposin sarkooma
Veri ja imukudos	Yleinen	eosinofiiliset häiriöt, leukopenia (neutropenia, lymfopenia mukaan lukien)
	Melko harvinainen	anemia, lymfadenopatia, trombosytopenia, trombosytoosi
	Harvinainen	pansytopenia, suurentunut perna, erytrosytoosi, veren valkosolujen morfologiset poikkeavuudet
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	suonitulehdukset, lupus erythematosus, lääkeaineyliherkkyys (anafylaktinen sokki mukaan lukien), allergiset häiriöt, autovasta-ainepositiivisuus

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
	Harvinainen	angioneuroottinen edeema, sarkoidoosi, seerumitauti, ihonalaisen rasvakerroksen tulehdus (erythema nodosum mukaan lukien), dermatomyosiitin oireiden paheneminen**
Umpieritys	Harvinainen	kilpirauhashäiriöt
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	elektrolyyttitasapainon häiriöt, dyslipidemia, ruokahalun häiriöt, painon muutos
	Harvinainen	hemosideroosi
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	ahdistuneisuus ja mielialahäiriöt (näihin liittyvät oireet mukaan lukien)
	Harvinainen	itsemurhayritys, delirium, mielenterveyshäiriö
Hermosto	Yleinen	päänsärky (migreeni mukaan lukien), aistien poikkeavuudet
	Melko harvinainen	perifeeriset neuropatiat, heitehuimaus, vapina
	Harvinainen	kouristuskohtaukset, aivohermotulehdus, koordinaatiokyvyn tai tasapainon heikkeneminen
	Tuntematon	multippeliskleroosi*, Guillain-Barrén oireyhtymä*
Silmät	Melko harvinainen	näköhäiriöt (näkökyvyn heikkeneminen mukaan lukien), silmän ja silmäluomen tulehdus, kyynelerityksen häiriö
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	tinnitus, kiertohuimaus (vertigo)
Sydän	Melko harvinainen	sydänlihassairaudet (sydämen vajaatoiminta mukaan lukien), iskeemiset sepelvaltimosairaudet, sydämen rytmihäiriöt (eteisvärinä mukaan lukien), sydämentykytys
	Harvinainen	sydänpussitulehdus, eteis-kammiokatkos
Verisuonisto	Yleinen	hypertensio
	Melko harvinainen	verenvuoto (mistä tahansa kohdasta), hyperkoagulaatio (laskimotukkotulehdus, keuhkoembolia mukaan lukien), pyörtyminen, edeema (perifeerinen, kasvojen edeema mukaan lukien), ekkymoosit (hematooma, petekiat mukaan lukien)
	Harvinainen	aivoverenkiertohäiriö, arteriosklerosi, Raynaud'n oireyhtymä, livedo reticularis, telangiektasia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	astma ja siihen liittyvät oireet, pleuraeffuusio ja sen oireet, hengitystiekongestio ja -tulehdus, yskä
	Harvinainen	interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkotulehdus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	pahoinvointi
	Melko harvinainen	askites, ruoansulatuselimistön haavauma ja perforaatio, maha-suolikanavan tulehdus (missä tahansa kohdassa), suutulehdus, ruoansulatushäiriöt, vatsan pingottuneisuus, suun ja nielun kuivuus
	Harvinainen	nielemiskipu, hypermotiliteetti
Maksa ja sappi	Yleinen	hepatiitti (suurentuneet maksaentsyymiarvot mukaan lukien)
	Melko harvinainen	maksasairaus (kirroosi mukaan lukien), kolestaasi, suurentuneet veren bilirubiiniarvot
	Harvinainen	kolelitiaasi

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	ihottuma
	Melko harvinainen	alopesia, psoriaasin (myös palmoplantaaripustuloosin) ja siihen liittyvien sairauksien ilmeneminen tai paheneminen, dermatiitti ja ekseema, hikirauhasten häiriöt, ihon haavaumat, valoherkkyys, akne, ihon värimuutos, ihon kuivuus, kynsien ja kynsipedin häiriöt
	Harvinainen	ihon hilseily ja kesiminen, rakkulaiset sairaudet, hiusten koostumuksen häiriöt, Stevens-Johnsonin oireyhtymä**, erythema multiforme**, jäkälää muistuttavat reaktiot
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	lihasten häiriöt, suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	munuaisten vajaatoiminta, verivirtsaisuus, virtsarakon ja virtsaputken oireet
	Harvinainen	munuaissairaus (nefriitti mukaan lukien)
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	kuukautiskierron ja kuukautisvuodon häiriöt (kuukautisten puuttuminen mukaan lukien), rintojen häiriöt
	Harvinainen	sukupuolitoimintojen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	kuume, kipu (missä tahansa kohdassa), voimattomuus, kutina (missä tahansa kohdassa), pistoskohdan reaktiot
	Melko harvinainen	vilunväristykset, influenssankaltainen sairaus, muuttunut käsitys ruumiinlämmöstä, yöhikoilu, flush-oire
	Harvinainen	fistelit (missä tahansa)
Tutkimukset	Melko harvinainen	suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus, pidentynyt koagulaatioaika
	Harvinainen	suurentunut veren virtsahappopitoisuus
Vammat ja myrkytykset	Melko harvinainen	ihovauriot, paranemisen heikkeneminen

*Nämä haitat ovat liittyneet TNF:n estäjien lääkeryhmään, mutta esiintyvyyttä sertolitsumabipegolihoidon yhteydessä ei tiedetä.
**Nämä haitat ovat liittyneet TNF:n estäjien lääkeryhmään.

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on havaittu melko harvoin käytettäessä Cimzia-valmistetta muihin käyttöaiheisiin: ruoansulatuselimistön ahtaumat ja tukkeumat, yleisen terveydentilan heikkeneminen, keskenmeno ja atsoospermia.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot
Uusien infektioiden ilmaantuvuusaste nivelreumapotilaille oli lumekontrolloiduissa kliinisissä lääketutkimuksissa 1,03 tapausta potilasvuotta kohden kaikilla Cimzia-hoitoa saaneilla potilailla ja 0,92 tapausta potilasvuotta kohden lumehoitoa saaneilla. Infektiot olivat pääasiassa ylempien hengitysteiden infektioita, virtsatieinfektioita, alempien hengitysteiden infektioita ja herpes-infektioita (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Lumekontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa uusia vakavia infektioita esiintyi useammin Cimzia-hoitoa saaneissa ryhmissä (0,07 tapausta potilasvuotta kohden kaikkien annostusten yhteydessä) kuin lumelääkettä saaneilla (0,02 tapausta potilasvuotta kohden). Yleisimmät vakavat infektiot olivat keuhkokuume, tuberkuloosi-infektiot. Vakavia infektioita olivat myös invasiiviset opportunisti-infektiot (esim. pneumokystoosi, sieniesofagiitti, nokardioosi ja disseminoitunut vyöruusu). Infektioriskin suurentumisesta ei ole näyttöä altistuksen jatkuessa (ks. kohta 4.4).

Uusien infektiotapausten ilmaantuvuus lumekontrolloiduissa kliinisissä psoriaasitutkimuksissa oli 1,37 potilasvuotta kohden kaikilla Cimzia-hoidetuillae potilailla ja 1,59 potilasvuotta kohden lumelääkettä saaneilla potilailla. Infektiot olivat pääasiassa ylempien hengitysteiden infektioita ja virusinfektioita (mukaan lukien herpes-infektiot). Vakavien infektioiden ilmaantuvuus Cimzia-hoitoa saaneilla potilailla oli 0,02 potilasvuotta kohden. Lumelääkepotilailla ei ilmoitettu vakavia infektioita. Infektioriskin suurentumisesta ei ole näyttöä altistuksen jatkuessa.

Pahanlaatuiset kasvaimet ja lymfoproliferatiiviset sairaudet
Nivelreumapotilailla tehdyissä kliinisissä Cimzia-tutkimuksissa, joissa hoitoa sai yhteensä 4 049 potilasta (vastaa 9 277 potilasvuotta), havaittiin ei-melanooma ihosyöpää lukuun ottamatta 121 pahanlaatuista kasvainta, joista viisi oli lymfoomia. Lymfoomatapausten esiintymistiheys oli 0,05 tapausta 100 potilasvuotta kohden ja melanooman esiintymistiheys oli 0,08 tapausta 100 potilasvuotta kohden Cimzia-valmisteella tehdyissä nivelreumaan liittyvissä kliinisissä lääketutkimuksissa (ks. kohta 4.4). Myös nivelpsoriaasia koskeneessa kliinisessä faasin III tutkimuksessa havaittiin yksi lymfoomatapaus.

Lukuun ottamatta ihosyöpätapauksia, jotka eivät ole melanoomaa, psoriaasia koskeneissa kliinisissä Cimzia-tutkimuksissa havaittiin 11 pahanlaatuista kasvainta, mukaan lukien yksi lymfoomatapaus. Tutkimuksissa annettiin hoitoa yhteensä 1 112 potilaalle, mikä vastaa 2 300:aa potilasvuotta.

Autoimmuniteetti
Nivelreuman pivotaalitutkimuksissa yhteensä 16,7 %:lle Cimzia-hoitoa saaneista, lähtötilanteessa tumavasta-ainenegatiivisista potilaista kehittyi positiivinen tumavasta-ainetiitteri verrattuna 12,0 %:iin lumeryhmän potilaista. Kaikkiaan 2,2 %:lle Cimzia-hoitoa saaneista, lähtötilanteessa anti-dsDNA -vasta-ainenegatiivisista potilaista kehittyi positiivinen anti-dsDNA-vasta-ainetiitteri verrattuna lumeryhmän 1,0 %:iin. Nivelreumapotilailla tehdyissä sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa kliinisissä seurantatutkimuksissa raportoitiin melko harvoin SLE-tyyppistä oireyhtymää. Muita immuunivälitteisiä sairauksia on raportoitu harvoin eikä syy-yhteyttä Cimzia-hoitoon tiedetä. Pitkäaikaisen Cimzia-hoidon vaikutusta autoimmuunisairauksien kehittymiseen ei tiedetä.

Pistoskohdan reaktiot
Lumekontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa 5,8 %:lle Cimzia-hoitoa saaneista potilaista kehittyi pistoskohdan reaktioita kuten punoitusta, kutinaa, hematooma, kipua, turvotusta tai mustelmia verrattuna 4,8 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. Pistoskohdan kipua esiintyi 1,5 %:lla Cimzia-hoitoa saaneista potilaista, mutta yksikään tapaus ei johtanut potilaan vetäytymiseen tutkimuksesta.

Kreatiinikinaasiarvon suureneminen
Kreatiinikinaasin (CK) arvo suureni yleensä useammin aksiaalista spondylartriittia sairastaneilla kuin nivelreumaa sairastaneilla. Esiintymistiheys suureni sekä lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla (2,8 %:lla aksiaalista spondylartriittia sairastaneista vs. 0,4 %:lla nivelreumaa sairastaneista) että Cimzialla hoidetuilla potilailla (4,7 %:lla aksiaalista spondylartriittia sairastaneista vs. 0,8 %:lla nivelreumaa sairastaneista). CK-arvo suureni aksiaalista spondylartriittia koskeneessa tutkimuksessa enimmäkseen lievästi tai kohtalaisesti ja ohimenevästi. CK-arvon suurenemisen kliinistä merkitystä ei tiedetä, eikä hoitoa tarvinnut yhdessäkään tapauksessa lopettaa arvon suurenemisen vuoksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisten tutkimusten yhteydessä ei havaittu annosta rajoittavaa toksisuutta. Valmistetta on annettu toistuvina enintään 800 mg:n annoksina ihon alle ja toistuvina 20 mg/kg annoksina laskimoon.

Yliannostuksen yhteydessä suositellaan potilaiden tilan tarkkaa seurantaa haittavaikutusten ja -tapahtumien varalta. Asianmukainen oireenmukainen hoito on aloitettava heti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, tuumorinekroositekijä alfan (TNF-α) estäjät, ATC-koodi: L04AB05

Vaikutusmekanismi

Cimzialla on suuri affiniteetti (K_D = 90 pM) ihmisen TNF-α:aan, johon se sitoutuu. TNF-α on keskeinen tulehdusta edistävä sytokiini ja sillä on keskeinen merkitys tulehdusprosessissa. Cimzia neutraloi selektiivisesti TNF-α:aa (ihmisen TNF-α:n estävä pitoisuus (IC_{90}) saatiin L929 hiiren fibrosarkooman sytotoksisuusmäärityksessä *in vitro* annoksella 4 ng/ml), mutta se ei neutraloi lymfotoksiini α:aa (TNF-β).

Cimzian osoitettiin neutraloivan annoksesta riippuvaisesti solukalvoon kiinnittynyttä ja liukoista ihmisen TNF-α:aa. Inkuboitaessa ihmisen monosyyttejä sertolitsumabipegolilla todettiin annoksesta riippuvainen lipopolysakkaridien indusoiman TNF-α:n ja IL-1β:n tuotannon estyminen.

Cimzia ei sisällä Fc-fragmenttia, jonka täydellinen vasta-aine tavallisesti sisältää, eikä se sen vuoksi sido komplementtia eikä aiheuta vasta-aineriippuvaista soluvälitteistä sytotoksisuutta *in vitro*. Se ei saa aikaan apoptoosia *in vitro* ihmisen ääreisveren monosyyteissä eikä lymfosyyteissä, eikä se saa myöskään aikaan neutrofiilien degranulaatiota.

Kliininen teho

Nivelreuma
Cimzian tehoa ja turvallisuutta on arvioitu kahdessa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa RA-I (RAPID 1) ja RA-II (RAPID 2) ≥ 18-vuotiailla aktiivista nivelreumaa sairastaneilla potilailla, joiden nivelreuma oli diagnosoitu American College of Rheumatology (ACR) -kriteerien mukaan. Jokaisella potilaalla oli ≥ 9 turvonnutta ja arkaa niveltä ja heillä oli ollut aktiivinen nivelreuma vähintään 6 kuukauden ajan ennen lähtötilannetta. Cimzia-valmistetta annettiin kummassakin tutkimuksessa ihon alle yhdessä suun kautta annettavan metotreksaatin kanssa vähintään 6 kuukauden ajan, jolloin annostus säilyi samana, eli vähintään 10 mg viikoittain, kahden kuukauden ajan. Cimzian käytöstä yhdistelmänä muiden taudinkulkua muuttavien reumalääkkeiden kanssa metotreksaattia lukuun ottamatta ei ole kokemusta.

Cimzian tehoa ja turvallisuutta on arvioitu satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa (C-EARLY) aktiivista nivelreumaa sairastaneilla aikuispotilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet taudinkulkua muuttavia reumalääkkeitä. C-EARLY-tutkimukseen otetut potilaat olivat ≥ 18-vuotiaita, jokaisella oli ≥ 4 turvonnutta ja arkaa niveltä, ja keskivaikea tai vaikea aktiivinen ja etenevä nivelreuma piti olla diagnosoitu kuluneen vuoden sisällä (vuoden 2010 ACR / European League Against Rheumatism [EULAR] -luokituskriteerien mukaan). Potilaat olivat saaneet diagnoosin keskimäärin 2,9 kuukautta ennen lähtötilannetta, eivätkä he olleet saaneet taudinkulkua muuttavia reumalääkkeitä (eivät myöskään metotreksaattia). Hoito metotreksaatilla (10 mg/viikko) aloitettiin sekä Cimzia- että lumelääkeryhmässä viikosta 0 alkaen, sen annos titrattiin suurimpaan siedettyyn annokseen viikkoon 8 mennessä (sallittu annos viikkoa kohti oli vähintään 15 mg ja enintään 25 mg), ja hoitoa jatkettiin koko tutkimuksen ajan (keskimääräinen viikoittainen metotreksaattiannos oli viikon 8 jälkeen lumeryhmässä 22,3 mg ja Cimzia-ryhmässä 21,1 mg).

Taulukko 2 Kliinisen tutkimuksen kuvaus

Tutkimus-numero	Potilas-määrä	Aktiivilääkkeen annostus	Tutkimuksen tavoite
RA-I (52 viikkoa)	982	400 mg (viikoilla 0, 2, 4) + metotreksaatti 200 mg tai 400 mg 2 viikon välein + metotreksaatti	Oireiden ja löydösten hoidon arviointi ja rakenteellisten vaurioiden estäminen. Ensisijaiset päätetapahtumat: ACR 20 viikolla 24 ja mTSS:n muutos lähtötilanteesta viikolla 52
RA-II (24 viikkoa)	619	400 mg (viikoilla 0, 2, 4) + metotreksaatti 200 mg tai 400 mg 2 viikon välein + metotreksaatti	Oireiden ja löydösten hoidon arviointi ja rakenteellisten vaurioiden estäminen. Ensisijainen päätetapahtuma: ACR 20 viikolla 24.
C-EARLY (viikkoon 52 asti)	879	400 mg (viikoilla 0, 2, 4) + metotreksaatti 200 mg 2 viikon välein + metotreksaatti	Oireiden ja löydösten hoidon arviointi ja rakenteellisten vaurioiden estäminen potilailla, jotka eivät olleet saaneet taudinkulkua muuttavia reumalääkkeitä. Ensisijainen päätetapahtuma: potilaat (%), joilla saavutettu pitkäkestoinen remissio* viikolla 52

mTSS: modified Total Sharp Score
*Pitkäkestoinen remissio viikolla 52, määritelmä: DAS28 (ESR) < 2,6 sekä viikolla 40 että viikolla 52.

Oireet ja löydökset
Kliinisten tutkimusten RA-I ja RA-II tulokset on esitetty taulukossa 3. ACR-vaste 20 saavutettiin kummassakin kliinisessä tutkimuksessa tilastollisesti merkitsevästi yleisemmin viikosta 1 lähtien ja ACR-vaste 50 viikosta 2 lähtien lumeryhmään verrattuna. Vasteet säilyivät viikkoon 52 (RA-I) ja 24 (RA-II) saakka. RA-I-tutkimuksen alussa aktiivista hoitoa saamaan satunnaistetuista 783 potilaasta 508 oli tutkimuksessa mukana koko 52 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun jakson ajan ja jatkoi avoimessa jatkotutkimuksessa. Heistä 427 oli mukana avoimessa jatkotutkimuksessa sen koko 2 vuoden kestoajan, joten heidän kokonaisaltistusaikansa Cimzia-hoidolle oli 148 viikkoa. Tänä ajankohtana ACR-vaste 20 todettiin 91 %:lla potilaista. DAS28 (ESR) -indeksin pieneneminen lähtötilanteesta oli myös merkitsevästi suurempaa ($p < 0,001$) viikolla 52 (RA-I) ja viikolla 24 (RA-II) lumelääkkeeseen verrattuna, ja se säilyi 2 vuoden ajan RA-I-tutkimuksen avoimessa jatkotutkimuksessa.

Taulukko 3 ACR-vasteet kliinisissä tutkimuksissa RA-I ja RA-II

	Tutkimus RA-I Yhdistelmähoito metotreksaatin kanssa (24 ja 52 viikkoa)		**Tutkimus RA-II Yhdistelmähoito metotreksaatin kanssa (24 viikkoa)**	
Vaste	Lumelääke + metotreksaatti N = 199	Cimzia 200 mg + metotreksaatti kahden viikon välein N = 393	Lumelääke + metotreksaatti N = 127	Cimzia 200 mg + metotreksaatti kahden viikon välein N = 246
ACR 20 Viikko 24 Viikko 52	 14 % 13 %	 59 %** 53 %**	 9 % N/A	 57 %** N/A
ACR 50 Viikko 24 Viikko 52	 8 % 8 %	 37 %** 38 %**	 3 % N/A	 33 %** N/A
ACR 70 Viikko 24 Viikko 52	 3 % 4 %	 21 %** 21 %**	 1 % N/A	 16 %* N/A
Suurin kliininen vaste[a.]	1 %	13 %**		

Cimzia vs. lumelääke: * p ≤ 0,01, ** p < 0,001

[a.] Suurin kliininen vaste on määritelty vasteen ACR 70 saavuttamiseksi jokaisen arviointikerran yhteydessä koko 6 kuukauden mittaisen jakson ajan.

Waldin testin p-arvo on esitetty hoitojen vertailemiseksi logistisen regression avulla, jossa faktorit ovat hoito ja alue.

Prosentuaaliset vasteet, jotka perustuvat niiden potilaiden lukumäärään, joista tietoja on saatu (n) kyseiseen päätepisteeseen ja ajankohtaan, saattavat olla erilaiset kuin N.

C-EARLY-tutkimuksessa ensisijainen ja tärkein toissijainen päätetapahtuma saavutettiin. Tutkimuksen päätulokset on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4 C-EARLY-tutkimus: Potilaat (%), joilla pitkäkestoinen remissio ja pitkäkestoinen vähäinen tautiaktiivisuus saavutettu viikolla 52

Vaste	Lume + metotreksaatti N = 213	Cimzia 200 mg + metotreksaatti N = 655
Pitkäkestoinen remissio* (DAS28 [ESR] < 2,6 sekä viikolla 40 että viikolla 52)	15,0 %	28,9 %**
Pitkäkestoinen vähäinen tautiaktiivisuus (DAS28 [ESR] ≤ 3,2 sekä viikolla 40 että viikolla 52)	28,6 %	43,8 %**

*C-EARLY-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma (viikkoon 52 asti)
Koko analyysijoukko, puuttuvat tiedot korvattiin non-responder imputation (NRI) -menetelmällä.
**Cimzia + metotreksaatti vs. lumelääke + metotreksaatti: p < 0,001
p-arvo on arvioitu logistisella regressiomallilla, jossa faktoreina olivat hoitoryhmä, alue ja aika nivelreuman diagnoosista lähtötilanteeseen (≤ 4 kk vs. > 4 kk)

DAS28 (ESR) -indeksi pieneni lähtötilanteesta enemmän Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmää saaneilla potilailla kuin lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmää saaneilla potilailla jo viikosta 2 alkaen aina viikon 52 loppuun asti (p < 0,001 jokaisella käynnillä). Käynneillä tehdyt arviot remissiosta (DAS28 [ESR] < 2,6), tautiaktiivisuuden vähäisyydestä (DAS28 [ESR] ≤ 3,2) sekä ACR50- ja ACR70-vasteesta osoittivat, että Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmä tuotti nopeamman

ja suuremman vasteen kuin lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmä. Nämä tulokset säilyivät 52 hoitoviikon ajan tutkittavilla, jotka eivät olleet saaneet taudinkulkua muuttavia reumalääkkeitä.

Radiografinen vaste
Tutkimuksessa RA-I rakenteellisia nivelvaurioita arvioitiin röntgenkuvin ja ne ilmaistiin mTSS:n ja sen osa-alueiden, eroosiopisteiden ja nivelraon ahtautumista (joint space narrowing, JSN) kuvaavien pisteiden muutoksena viikolla 52 lähtötilanteeseen verrattuna. Cimzia-hoitoa saaneessa ryhmässä esiintyi lumeryhmään verrattuna huomattavasti vähemmän röntgenkuvin todettavaa etenemistä viikolla 24 ja viikolla 52 (ks. taulukko 5). Lumeryhmässä 52 %:lla potilaista ei esiintynyt röntgenkuvin todettavaa etenemistä (mTSS ≤ 0,0) viikolla 52 verrattuna 69 %:iin 200 mg:n Cimzia-annoksia saaneessa ryhmässä.

Taulukko 5 Muutokset 12 kuukauden aikana tutkimuksessa RA-I

	Lumelääke + metotreksaatti N = 199 Keskiarvo (keskihajonta)	Cimzia 200 mg + metotreksaatti N = 393 Keskiarvo (keskihajonta)	Cimzia 200 mg + metotreksaatti – lumelääke + metotreksaatti Keskimääräinen ero
mTSS Viikko 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	−2,4
Eroosiopisteet Viikko 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	−1,4
JSN-pisteet Viikko 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	−1,0

p-arvot olivat < 0,001 sekä mTSS:n että eroosiopisteiden osalta ja ≤ 0,01 JSN-pisteiden osalta. ANCOVA perustui kunkin mittaustuloksen osalta järjestykseen asetettuihin (ordinary scale) muutoksiin lähtötilanteesta siten, että faktoreina olivat alue ja hoitoryhmä, ja kovariaattina mittaustuloksen järjestysluku lähtötilanteessa.

RA-I-tutkimuksen alussa aktiivista hoitoa saamaan satunnaistetuista 783 potilaasta 508 oli tutkimuksessa mukana koko 52 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun jakson ajan ja jatkoi avoimessa jatkotutkimuksessa. Rakenteellisten vaurioiden etenemisen osoitettiin estyneen pitkäkestoisesti 449 potilaalla siinä potilasjoukossa, jotka saivat Cimzia-hoitoa vähintään 2 vuoden ajan (RA-I ja avoin jatkotutkimus) ja joista oli kahden vuoden päättyessä arvioitavissa olevaa tietoa.

C-EARLY-tutkimuksessa Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmä esti röntgenkuvin todettavan taudin etenemisen verrattuna lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmään viikolla 52 (ks. taulukko 6). Röntgenkuvin todettavaa taudin etenemistä ei todettu viikolla 52 lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmää saaneista potilaista 49,7 %:lla (mTSS-muutos ≤ 0,5) verrattuna 70,3 %:iin Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmää saaneista (p < 0,001).

Taulukko 6 Röntgenkuvissa todettu muutos C-EARLY-tutkimuksen viikolla 52

	Lumelääke + metotreksaatti N = 163 Keskiarvo (keskihajonta)	**Cimzia 200 mg + metotreksaatti** N = 528 Keskiarvo (keskihajonta)	**Cimzia 200 mg + metotreksaatti – Lumelääke + metotreksaatti** Ero*
mTSS Viikko 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	−0,978 (−1,005 – −0,500)
Eroosiopisteet Viikko 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	−0,500 (−0,508 – −0,366)
JSN-pisteet Viikko 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000 – 0,000)

Tutkittavat, joiden röntgenkuvat arvioitiin, lineaarinen ekstrapolaatio.
*Muutosta kuvaava Hodges-Lehmannin piste-estimointi (point estimate of shift) ja 95 %:n asymptomaattinen (Moses) luottamusväli.

**Cimzia + metotreksaatti vs. lumelääke + metotreksaatti, p < 0,001. p-arvo on arvioitu ANCOVA-mallilla, jossa faktorit olivat hoitoryhmä, alue, aika nivelreuman diagnoosista lähtötilanteeseen (≤ 4 kk vs. > 4 kk) ja kovariaattina lähtötilanne.

Vaste fyysiseen toimintakykyyn ja terveyteen liittyvä hoitotulos
Tutkimuksissa RA-I ja RA-II Cimzia-hoitoa saaneet potilaat raportoivat merkittävää parantumista lumelääkkeeseen nähden arvioitaessa fyysistä toimintakykyä Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) -kyselyllä sekä väsymystä (uupuneisuutta) Fatigue Assessment Scale (FAS) -pisteytyksellä viikosta 1 lähtien tutkimusten loppuun saakka. Cimzia-hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin kummassakin kliinisessä tutkimuksessa merkitsevästi suurempaa paranemista SF-36-asteikon fyysisen ja mielenterveysosion yhteenvetopisteiden ja kaikkien osioiden pisteiden osalta. Fyysisen toimintakyvyn ja HRQoL-pisteiden paraneminen säilyi RA-I-tutkimuksen koko kahden vuoden mittaisen avoimen jatkotutkimuksen ajan. Cimzia-hoitoa saaneet potilaat raportoivat tilastollisesti merkitsevää paranemista lumelääkkeeseen verrattuna Work Productivity Survey -kyselyllä arvioituna.

C-EARLY-tutkimuksessa Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmää saaneet potilaat raportoivat merkittävää parantumista viikolla 52 verrattuna lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmää saaneisiin potilaisiin (-48,5 vs -44,0 [pienimmän neliösumman keskiarvo, p < 0,05]) arvioitaessa kipua Patient Assessment of Arthritis Pain (PAAP) -kyselyllä.

Kliininen DoseFlex-tutkimus
Kahden Cimzia-annostuksen (200 mg kahden viikon välein ja 400 mg neljän viikon välein) tehoa ja turvallisuutta on verrattu lumelääkkeeseen kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa, jossa oli ensin 18 viikon avoin esivaihe (run-in) ja sitten 16 viikon satunnaistettu ja lumekontrolloitu vaihe. Tutkimukseen osallistuneilla aikuispotilailla oli ACR-kriteerien mukaan diagnosoitu aktiivinen nivelreuma, jonka vaste metotreksaattihoitoon ei ollut riittävä.

Potilaat saivat aloitusannoksena 400 mg Cimziaa viikoilla 0, 2 ja 4 ja tämän jälkeen 200 mg Cimziaa kahden viikon välein tutkimuksen avoimessa aloitusvaiheessa. Viikolla 16 hoitoon vastanneet (ACR 20 -vaste saavutettu) satunnaistettiin viikolla 18 saamaan joko 200 mg Cimziaa kahden viikon välein, 400 mg Cimziaa neljän viikon välein tai lumelääkettä yhdessä metotreksaatin kanssa vielä 16 viikon ajan (tutkimuksen kokonaiskesto 34 viikkoa). Nämä kolme hoitoryhmää olivat kliinisen vasteen suhteen hyvin tasapainossa aktiivisen esivaiheen jälkeen (ACR 20: 83–84 % viikolla 18).

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli ACR 20 -vasteen saavuttaneiden osuus viikolla 34. Viikon 34 tulokset on esitetty taulukossa 7. Molemmilla Cimzia-annostuksilla saavutettiin pitkäkestoinen kliininen vaste, joka oli lumelääkkeeseen verrattuna tilastollisesti merkitsevä viikolla 34. ACR 20 -päätetapahtuman saavuttivat sekä 200 mg Cimziaa kahden viikon välein saaneet että 400 mg Cimziaa neljän viikon välein saaneet.

Taulukko 7 ACR-vaste kliinisessä DoseFlex-tutkimuksessa viikolla 34

Hoitoviikot 0–16	**Cimzia 400 mg + metotreksaatti viikoilla 0, 2 and 4, sitten Cimzia 200 mg + metotreksaatti kahden viikon välein**		
Satunnaistettu kaksoissokkohoito viikoilla 18–34	**Lumelääke + metotreksaatti** **N = 69**	**Cimzia 200 mg + metotreksaatti kahden viikon välein** **N = 70**	**Cimzia 400 mg + metotreksaatti neljän viikon välein** **N = 69**
ACR 20 p-arvo*	45 % N/A	67 % 0,009	65 % 0,017
ACR 50 p-arvo*	30 % N/A	50 % 0,020	52 % 0,010
ACR 70 p-arvo*	16 % N/A	30 % 0,052	38 % 0,005

N/A: ei saatavana.
*Waldin testin p-arvot on arvioitu hoitojen (Cimzia 200 mg vs. lumelääke ja Cimzia 400 mg vs. lumelääke) vertailemiseksi logistisen regressiomallin avulla, jossa on hoitoon liittyviä faktoreja.

Aksiaalinen spondylartriitti (röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin ja selkärankareuman osajoukot)

AS001

Cimzian tehoa ja turvallisuutta on arvioitu yhdessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (AS001) 325:llä ≥ 18-vuotiaalla potilaalla, joiden aikuisiällä alkanut aktiivinen aksiaalinen spondylartriitti oli kestänyt vähintään 3 kuukautta aksiaalisen spondylartriitin ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) -luokittelukriteerien mukaan. Osalla näistä aksiaalista spondylartriittia sairastaneista potilaista näkyi röntgenkuvissa selkärankareuman (eli röntgenpositiivisen aksiaalisen spondylartriitin) muutoksia, osalla ei (röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti). BASDAI-indeksillä (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) määriteltynä sairaus oli aktiivinen (indeksi ≥ 4), rankakivun vaikeusaste oli ≥ 4 numeroasteikolla 0–10 ja CRP-arvo oli suurentunut tai magneettikuvissa näkyi tutkimushetkellä näyttöä sakroiliitista. Tutkimukseen otettiin vain potilaita, joilla vähintään yksi NSAID-hoitokokeilu oli epäonnistunut potilaan intoleranssin tai riittämättömän hoitovasteen vuoksi. Potilaista yhteensä 16 % oli altistunut aiemmin TNF:n estäjälle. Potilaat saivat joko 400 mg Cimziaa aloitusannoksena viikoilla 0, 2 ja 4 (kummassakin hoitoryhmässä) tai lumelääkettä ja sen jälkeen joko 200 mg Cimziaa kahden viikon välein, 400 mg Cimziaa neljän viikon välein tai lumelääkettä. Potilaista 87,7 % sai samanaikaisesti NSAID-hoitoa. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli ASAS20-vasteen saaneiden osuus viikolla 12. Tutkimuksessa 24 viikon kaksoissokkoutettua ja lumekontrolloitua hoitojaksoa seurasi annoksen suhteen sokkoutettu 24 viikon hoitojakso ja 156 viikon avoin hoitojakso. Tutkimus kesti pisimmillään 204 viikkoa. Kaikki potilaat saivat Cimziaa sekä annoksen suhteen sokkoutetun että avoimen seurantajakson aikana. Yhteensä 199 potilasta (61,2 % satunnaistetuista potilaista) pysyi mukana tutkimuksessa viikon 204 loppuun asti.

Keskeiset hoidon tehoa koskevat tulokset
Kliinisessä AS001-tutkimuksessa ASAS20-vaste saavutettiin viikolla 12 58 %:lla potilaista, jotka saivat Cimziaa 200 mg kahden viikon välein, ja 64 %:lla potilaista, jotka saivat Cimziaa 400 mg neljän viikon välein verrattuna 38 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista ($p < 0,01$). Koko tutkimusjoukossa ASAS20-vasteen saavuttaneiden prosenttiosuus oli jokaisella tutkimuskäynnillä viikosta 1 viikon 24 loppuun saakka kliinisesti merkityksellinen ja merkitsevästi lumeryhmää suurempi ($p \leq 0,001$ joka käynnillä) niissä kahdessa ryhmässä, joista toinen sai Cimziaa 200 mg kahden viikon välein ja toinen 400 mg neljän viikon välein. Viikoilla 12 ja 24 ASAS40-vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus oli suurempi Cimzia-hoitoryhmissä kuin lumelääkeryhmässä.

Saavutetut tulokset olivat samankaltaisia sekä selkärankareumaa että röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia sairastaneiden alaryhmissä. Naispotilailla ASAS20-vaste ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeestä ennen kuin viikon 12 jälkeen.

ASAS 5/6 -vaste, osittainen remissio ja BASDAI-50-vaste paranivat tilastollisesti merkitsevästi viikoilla 12 ja 24, ja nämä tulokset säilyivät viikkoon 48 asti sekä koko tutkimusjoukossa että alaryhmissä. Kliinisestä AS001-tutkimuksesta saadut keskeiset hoidon tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 8. Kaikkien edellä mainittujen keskeisten hoidon tehoa koskevien tulosten paraneminen säilyi tutkimuksessa mukana pysyneillä potilailla viikon 204 loppuun asti sekä koko tutkimusjoukossa että alaryhmissä.

Taulukko 8 Kliinisestä AS001-tutkimuksesta saadut keskeiset hoidon tehoa koskevat tulokset (potilaiden prosenttiosuudet)

Parametrit	**Selkärankareuma**		**Röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti**		**Aksiaalinen spondylartriitti Koko tutkimusjoukko**	
	Lume-lääke N = 57	Kaikki Cimzia-annostukset [a] N = 121	Lume-lääke N = 50	Kaikki Cimzia-annostukset[a] N = 97	Lumelääke N = 107	Kaikki Cimzia-annostukset [a] N = 218
ASAS20[b,c]						
Viikko 12	37 %	60 %*	40 %	61 %*	38 %	61 %**
Viikko 24	33 %	69 %**	24 %	68 %**	29 %	68%**
ASAS40[c,d]						
Viikko 12	19 %	45 %**	16 %	47 %**	18 %	46 %**
Viikko 24	16 %	53 %**	14 %	51 %**	15 %	52 %**
ASAS 5/6[c,d]						
Viikko 12	9 %	42 %**	8 %	44 %**	8 %	43 %**
Viikko 24	5 %	40 %**	4 %	45 %**	5 %	42 %**
Osittainen remissio[c,d]	2 %	20 %**	6 %	29 %**	4 %	24 %**
Viikko 12	7 %	28 %**	10 %	33 %**	9 %	30 %**
Viikko 24						
BASDAI 50[c,d]						
Viikko 12	11 %	41 %**	16 %	49 %**	13 %	45 %**
Viikko 24	16 %	49 %**	20 %	57 %**	18 %	52 %**

[a] Kaikki Cimzia-annostukset = tiedot kahdesta ryhmästä, joista toinen sai Cimziaa 200 mg kahden viikon välein ja sitä ennen 400 mg:n aloitusannoksen viikoilla 0, 2 ja 4, ja toinen sai Cimziaa 400 mg neljän viikon välein ja sitä ennen 400 mg:n aloitusannoksen viikoilla 0, 2 ja 4
[b] Tulokset ovat satunnaistetusta joukosta
[c] Waldin testin p-arvot on esitetty hoitojen vertailemiseksi logistisella regressiomallilla, jossa faktorit ovat hoito ja alue
[d] Koko analyysijoukko
N/A = ei saatavana
*p ≤ 0,05 Cimzia vs. lumelääke
**p < 0,001 Cimzia vs. lumelääke

Selkärangan liikkuvuus
Selkärangan liikkuvuutta arvioitiin kaksoissokkoutetun ja lumekontrolloidun jakson aikana BASMI-mittarin avulla useina ajankohtina, mukaan lukien lähtötilanteessa ja viikoilla 12 ja 24. Lumelääkettä ja Cimziaa saaneiden välillä osoitettiin jokaisella lähtötilanteen jälkeisellä tutkimuskäynnillä kliinisesti merkityksellisiä ja tilastollisesti merkitseviä eroja. Ero lumelääkeryhmään verrattuna oli yleensä suurempi röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia sairastaneiden ryhmässä kuin selkärankareumaa sairastaneiden ryhmässä. Tämä saattaa johtua siitä, että ensin mainitussa ryhmässä rakennevauriot eivät olleet yhtä pitkäaikaisia kuin jälkimmäisenä mainitussa ryhmässä.
Viikolla 24 saavutettu lineaarisen BASMI-pistemäärän paraneminen säilyi tutkimuksessa mukana pysyneillä potilailla viikon 204 loppuun asti.

Vaste fyysiseen toimintakykyyn ja terveyteen liittyvä hoitotulos
Kliinisessä AS001-tutkimuksessa Cimzialla hoidetuilla potilailla raportoitiin lumelääkettä saaneisiin verrattuna fyysisen toimintakyvyn merkitsevää paranemista BASFI-mittarilla arvioituna sekä kivun lievittymistä arvioituna kokonaiskivun ja yöllisen selkäkivun numeroasteikoilla. Cimzialla hoidetuilla potilailla raportoitiin lumelääkettä saaneisiin verrattuna väsymyksen (uupuneisuuden) merkittävää lievittymistä arvioituna BASDAI-mittarin fatigue-uupumusosiolla ja lisäksi terveyteen liittyvien elämänlaatupisteiden (HRQoL) paranemista arvioituna selkärankareumapotilaiden elämänlaatumittarilla (ASQoL) ja SF-36-kyselylomakkeen fyysisen ja mielenterveysosion yhteenvetopisteillä ja kaikkien osioiden pisteillä. Lumelääkettä saaneisiin verrattuna Cimzialla hoidetut potilaat raportoivat aksiaaliseen spondylartriittiin liittyvää merkittävää tuottavuuden paranemista sekä töissä että kotona Work Productivity Survey -kyselyn perusteella. Kaikki edellä mainitut parantuneet tulokset säilyivät tutkimuksessa vielä mukana olleilla potilailla pääosin viikon 204 loppuun asti.

Tulehduksen estyminen magneettikuvissa
Kuvantamisen alatutkimuksessa arvioitiin magneettikuvissa näkyviä tulehduksen merkkejä 153 potilaalla viikolla 12 SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) -pistemäärän muutoksena lähtötilanteesta SI-nivelten osalta ja ASspiMRI-a-pistemäärän (Berlin-modifikaatiot) muutoksena lähtötilanteesta selkärangan osalta. Cimzialla (kaikki annostusryhmät) hoidetuilla potilailla havaittiin viikolla 12 tulehduksen merkkien merkittävää estymistä sekä SI-nivelissä että selkärangassa tarkasteltaessa aksiaalisen spondylartriittipotilaiden koko joukkoa ja selkärankareuman ja röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin alaryhmiä. Niillä tutkimuksessa vielä mukana olleilla potilailla, joista oli olemassa sekä lähtötilanteen että viikon 204 arvot, tulehduksen merkkien estyminen sekä SI-nivelissä (n = 72) että selkärangassa (n = 82) säilyi pääosin viikon 204 loppuun asti sekä aksiaalisen spondylartriittipotilaiden koko joukossa että selkärankareuman ja röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin alaryhmissä.

C-OPTIMISE

Annoksen pienentämisen ja hoidon lopettamisen tehoa ja turvallisuutta potilailla, jotka olivat saavuttaneet pitkäkestoisen remission, arvioitiin varhaisvaiheen aktiivista aksiaalista spondylartriittia (oireet kestäneet alle 5 vuotta) sairastavilla aikuispotilailla (18–45-vuotiailla), joiden ASDAS-pisteet olivat ≥ 2,1 (ja tautiin liittyvät tutkimukseenottokriteerit olivat samanlaiset kuin AS001-tutkimuksessa) ja joiden vaste vähintään kahdelle NSAID-lääkkeelle oli ollut riittämätön tai jotka eivät sietäneet NSAID-lääkkeitä tai joiden kohdalla niiden käyttö oli vasta-aiheista. Tutkimukseen osallistui aksiaalisen spondylartriitin molempiin alaryhmiin (selkärankareuma ja röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti) kuuluvia potilaita. Potilaat osallistuivat ensin 48 viikkoa kestäneeseen avoimeen sisäänottovaiheeseen (osa A), jonka aikana he kaikki saivat kolme 400 mg:n latausannosta Cimziaa viikoilla 0, 2 ja 4 ja sen jälkeen 200 mg Cimziaa kahden viikon välein viikolta 6 viikolle 46.

Potilaat, jotka saavuttivat pitkäkestoisen remission (määriteltiin inaktiiviseksi taudiksi [ASDAS < 1,3] vähintään 12 viikon ajan) ja jotka olivat edelleen remissiossa viikolla 48, satunnaistettiin tutkimuksen osaan B, jossa he saivat joko 200 mg Cimziaa kahden viikon välein (N = 104), 200 mg Cimziaa neljän viikon välein (annoksen pienentäminen, N = 105) tai lumelääkettä (hoidon lopettaminen, N = 104) 48 viikon ajan.

Ensisijainen tehomuuttuja oli niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla ei esiintynyt taudin aktivoitumista osan B aikana.

Potilaat, joiden tauti aktivoitui osan B aikana, eli joiden ASDAS-pisteet olivat ≥ 2,1 kahdella peräkkäisellä käynnillä tai > 3,5 millä tahansa osan B käynnillä, saivat toisiolääkityksenä 200 mg Cimziaa kahden viikon välein vähintään 12 viikon ajan (lumehoitoa saaneet potilaat saivat 400 mg:n latausannoksen Cimziaa viikoilla 0, 2 ja 4).

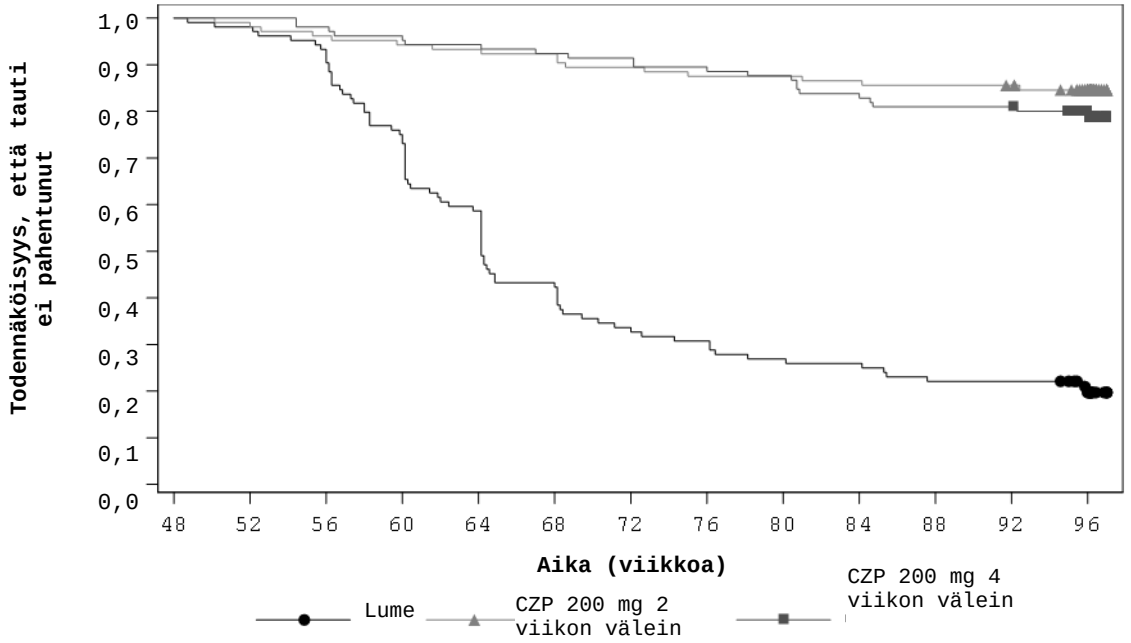
Kliininen vaste

Niiden potilaiden prosenttiosuus, jotka saavuttivat pitkäkestoisen remission osan A viikolla 48, oli aksiaalista spondylartriittia sairastavien potilaiden kokonaisjoukossa 43,9 % ja samankaltainen röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia (45,3 %) ja selkärankareumaa (42,8 %) sairastavien potilaiden alaryhmissä.

Osaan B satunnaistetuista potilaista (N = 313) tilastollisesti merkitsevästi (p < 0,001, NRI) suuremman osan tauti ei aktivoitunut, kun Cimzia-hoitoa jatkettiin annoksella 200 mg kahden viikon välein (83,7 %) tai annoksella 200 mg neljän viikon välein (79,0 %) verrattuna potilaisiin, joiden hoito keskeytettiin (20,2 %).

Hoidon lopettaneiden potilaiden ryhmän ja molempien Cimzia-ryhmien välinen ero taudin aktivoitumiseen kuluneessa ajassa oli tilastollisesti merkitsevä (molempien vertailujen p < 0,001) ja kliinisesti merkittävä. Lumeryhmässä taudin aktivoitumisvaiheet alkoivat noin 8 viikon kuluttua Cimzian lopettamisesta, ja suurin osa aktivoitumisvaiheista ilmeni 24 viikon kuluessa hoidon lopettamisesta (kuva 1).

Kuva 1 Kaplan-Meierin käyrä taudin aktivoitumiseen kuluneesta ajasta



Non-responder imputation (NRI) -menetelmä; tulokset ovat satunnaistetusta joukosta
Huomautus: taudin aktivoitumiseen kulunut aika määriteltiin satunnaistamispäivän ja taudin aktivoitumispäivän väliseksi ajaksi. Niiden tutkittavien osalta, joilla taudin aktivoitumista ei ilmennyt, taudin aktivoitumiseen kulunut aika sensuroitiin viikon 96 käynnin järjestämispäivänä.
Kaplan-Meierin käyrä katkaistiin 97 viikon kohdalta, kun tutkimus oli < 5 %:lla osallistujista vielä kesken.

Tutkimuksen osan B tulokset esitetään taulukossa 9.

Taulukko 9 Kliinisen vasteen pysyvyys tutkimuksen osassa B viikolla 96

Päätetapahtumat	Lumelääke (hoidon lopetus) N = 104	CIMZIA 200 mg kahden viikon välein N = 104	CIMZIA 200 mg neljän viikon välein N = 105
ASDAS-MI, n (%)[1]			
Osan B lähtötilanne (viikko 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
Viikko 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)[1]			
Osan B lähtötilanne (viikko 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
Viikko 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
BASDAI, muutos osan B lähtötilanteesta (viikko 48), pienimmän neliösumman keskiarvo (SE)[2]			
Viikko 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
ASDAS, muutos osan B lähtötilanteesta (viikko 48), pienimmän neliösumman keskiarvo (SE)[2]			
Viikko 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

[1] Non-responder imputation (NRI) -menetelmä; tulokset ovat satunnaistetusta joukosta
[2] Toistomittausten sekamalli (MMRM); tulokset ovat satunnaistetusta joukosta
ASDAS-MI = selkärankareuman tautiaktiivisuus – merkittävä parannus; ASAS: Assessment of Sponyloarthritis international Society;
ASAS40 = ASAS 40 % vastekriteerit; SE = keskivirhe;
Huomautus: ASDAS-pisteissä tapahtunut merkittävä parannus määritellään > 2,0 pisteen laskuksi lähtötilanteesta.
Huomautus: tutkimuksen osan A lähtötilannetta käytettiin viitearvona kliinistä parannusta kuvaavien ASDAS-muuttujien ja ASAS-muuttujien määrittämisessä
* Nimellinen p < 0,001, CIMZIA vs. lumelääke

Tulehduksen estyminen magneettikuvissa
Tutkimuksen osassa B arvioitiin magneettikuvissa näkyviä tulehduksen merkkejä viikolla 48 ja viikolla 96, ja tulokset esitettiin SPARCC-pistemäärän muutoksena lähtötilanteesta SI-nivelten osalta ja ASspiMRI-a-pistemäärän (Berlin-modifikaatiot) muutoksena lähtötilanteesta. Potilailla, jotka olivat saavuttaneet pitkäkestoisen remission viikolla 48, ei joko todettu lainkaan tulehdusta tai sitä todettiin hyvin vähän, eikä tulehduksen merkittävää lisääntymistä havaittu viikolla 96 hoitoryhmästä riippumatta.

Uusintahoito potilailla, joiden tauti aktivoitui
Tutkimuksen osassa B tauti aktivoitui 70 %:lla (73/104) lumehoitoa saaneista potilaista, 14 %:lla (15/105) 200 mg Cimziaa neljän viikon välein saaneista potilaista ja 6,7 %:lla (7/104) 200 mg Cimziaa kahden viikon välein saaneista potilaista. Taudin pahenemisen jälkeen näille potilaille annettiin Cimzia-hoitoa annoksella 200 mg kahden viikon välein.

Ryhmässä, joka oli määrätty saamaan 200 mg Cimziaa neljän viikon välein, kaikki 15 potilasta, joiden tauti aktivoitui, saivat täydet 12 viikkoa toisiolääkitystä Cimzialla. Näiden potilaiden ASDAS-tietojen perusteella 12 potilaalla (80 %) tautiaktiivisuus oli ASDAS-pisteiden mukaan vähäistä tai tauti oli inaktiivinen (eli kaikki ASDAS-pisteet < 2,1) 12 viikkoa avoimen hoidon uudelleenaloittamisen jälkeen.

Hoidon lopettaneiden ryhmässä niistä 73 potilaasta, joiden tauti aktivoitui, 71 potilasta sai täydet 12 viikkoa toisiolääkitystä Cimzialla. Näiden potilaiden ASDAS-tietojen perusteella 64 potilaalla (90 %) tautiaktiivisuus oli ASDAS-pisteiden mukaan vähäistä tai tauti oli inaktiivinen (eli kaikki ASDAS-pisteet < 2,1) 12 viikkoa avoimen hoidon uudelleenaloittamisen jälkeen.

C-OPTIMISE-tutkimuksen tulosten perusteella annoksen pienentämistä voidaan harkita vuoden kestäneen Cimzia-hoidon jälkeen, mikäli potilas on saavuttanut pitkäkestoisen remission (ks. kohta 4.2). Cimzia-hoidon lopettamiseen liittyy suuri taudin aktivoitumisen riski.

Röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti

Cimzian tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 52 viikon pituisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (AS0006) 317:llä vähintään 18-vuotiaalla potilaalla, joilla oli aikuisiällä alkanut aksiaalinen spondylartriitti ja selkäkipua vähintään 12 kuukauden ajan. Potilaiden piti täyttää röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin ASAS-kriteerit (ei suvussa esiintymistä eikä hyvää vastetta ei-steroidisille tulehduskipulääkkeille), ja heillä piti olla objektiivisia tulehduksen merkkejä siten, että C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuudet olivat yli viitealueen ylärajan ja/tai magneettikuvauksessa oli havaittavissa sakroiliittia, mikä viittaa tulehdukselliseen sairauteen [positiivinen CRP (yli viitealueen ylärajan) ja/tai positiivinen magneettikuvauksen tulos] mutta ei yksiselitteistä radiografista näyttöä sakroiliaalisten nivelten rakenteellisista vaurioista. BASDAI-indeksillä määriteltynä sairaus oli aktiivinen (indeksi ≥ 4), ja rankakivun vaikeusaste oli ≥ 4 numeroasteikolla 0–10. Tutkimukseen otettiin vain potilaita, joilla vähintään kaksi NSAID-hoitokokeilua oli epäonnistunut potilaan intoleranssin tai riittämättömän hoitovasteen vuoksi. Potilaat saivat joko lumelääkettä tai 400 mg Cimziaa aloitusannoksena viikoilla 0, 2 tai 4 ja sen jälkeen 200 mg Cimziaa kahden viikon välein. Normaalin lääkityksen (esim. ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, taudin kulkua muuttavat reumalääkkeet, kortikosteroidit, kipulääkkeet) käyttö ja annoksen muuttaminen oli sallittua milloin tahansa. Ensisijaisena tehomuuttujana oli Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score -pistemäärän merkittävänä kohentumisena (ASDAS-MI) mitattu vaste viikolla 52. ASDAS-MI-vaste määriteltiin ASDAS-pistemäärän vähenemiseksi (kohentumiseksi) vähintään 2,0 pisteellä lähtötilanteeseen nähden tai pienimmän mahdollisen pistemäärän saavuttamiseksi. ASAS 40 oli toissijaisena päätetapahtumana.

Lähtötilanteessa 37 %:lla CIMZIA-ryhmän potilaista ja 41 %:lla lumelääkeryhmän potilaista oli korkean taudin aktiivisuus (ASDAS ≥ 2,1, ≤ 3,5). 62 %:lla CIMZIA-ryhmän potilaista ja 58 %:lla lumelääkeryhmän potilaista oli erittäin korkea taudin aktiivisuus (ASDAS > 3,5).

Kliininen vaste

Tutkimus AS0006, johon osallistuneilla tutkittavilla ei ollut radiografisia tulehduksen merkkejä SI-nivelissä, vahvisti aiemmin AS001-tutkimuksessa todetun tehon tässä potilaiden osajoukossa.

Viikolla 52 tilastollisesti merkitsevästi suurempi osa Cimzia-hoitoa saaneista potilaista saavutti ADAS-MI-vasteen lumelääkehoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna. Cimzia-hoitoa saaneilla potilailla oli myös kohentumista lumelääkkeeseen verrattuna useissa aksiaalisen spondylartriitin aktiivisuuden komponenteissa, mukaan lukien CRP. Sekä viikolla 12 että viikolla 52 ASAS 40 -vasteita oli merkitsevästi enemmän Cimzia-hoitoa saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla. Keskeiset tulokset on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10 ASDAS-MI- ja ASAS 40 -vasteet tutkimuksessa AS0006 (potilaiden prosenttiosuus)

Parametrit	**Lumelääke** **N= 158**	**Cimzia[a] 200 mg 2 viikon välein** **N= 159**
ASDAS-MI Viikko 52	7 %	47 %*
ASAS 40 Viikko 12 Viikko 52	11 % 16 %	48 %* 57 %*

[a] Cimzia 2 viikon välein annettuna, mitä ennen annettiin 400 mg:n aloitusannos viikoilla 0, 2 ja 4
* p < 0,001

Kaikki prosenttiosuudet edustavat niiden potilaiden suhteellista osuutta, jotka saivat vasteeen täydessä analyysijoukossa.

Viikolla 52 niiden potilaiden prosenttiosuus, jotka saavuttivat ASDAS-asteikon inaktiivisen taudin tilanteen (ASDAS < 1,3), oli 36,4 % Cimzia-ryhmässä ja 11,8 % lumelääkeryhmässä.

Viikolla 52 Cimzia-hoitoa saaneilla potilailla havaittiin kliinisesti merkittävä kohentuminen MASES-asteikolla mitattuna lumelääkkeeseen verrattuna (pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli -2,4 Cimzia-ryhmässä ja -0,2 lumelääkeryhmässä).

Nivelpsoriaasi
Cimzian tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (PsA001), johon osallistuneilla 409:llä ≥ 18-vuotiaalla potilaalla oli aikuisiällä alkanut aktiivinen nivelpsoriaasi. Potilailla oli ollut CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) -kriteerit täyttävä nivelpsoriaasi vähintään 6 kuukautta. Potilailla oli ≥ 3 turvonnutta ja aristavaa niveltä ja suurentuneet akuutin vaiheen reaktanttiarvot. Potilailla oli myös aktiivisia psoriaattisia iholeesioita tai anamneesissa dokumentoitu psoriaasi sekä yksi tai useampi epäonnistunut hoitokokeilu taudinkulkua muuttavilla reumalääkkeillä (DMARD). Potilailla sai olla anamneesissa yksi aiempi TNF:n estäjähoito, ja 20 % potilaista oli aiemmin altistunut TNF:n estäjille. Potilaat saivat ensin aloitusannoksena 400 mg Cimziaa viikoilla 0, 2 ja 4 (molemmissa hoitoryhmissä) tai lumelääkettä ja tämän jälkeen joko 200 mg Cimziaa kahden viikon välein, 400 mg Cimziaa neljän viikon välein tai lumelääkettä kahden viikon välein. Potilaista 72,6 % sai samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä (NSAIDeja) ja 70,2 % tavanomaisia taudinkulkua muuttavia reumalääkkeitä (DMARD). Ensisijaisia päätetapahtumia oli kaksi: viikolla 12 ACR 20 -vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus ja mTSS–pistemäärän muutos lähtötilanteesta viikolle 24. Cimzian tehoa ja turvallisuutta ei analysoitu erikseen sellaisilla nivelpsoriaasipotilailla, joiden vallitseva oire oli sakroiliitti tai aksiaalinen spondylartriitti. Tutkimuksen 24 viikon lumekontrolloitua ja kaksoissokkoutettua hoitojaksoa seurasi annoksen suhteen sokkoutettu 24 viikon hoitojakso ja 168 viikon avoin hoitojakso. Tutkimus kesti pisimmillään 216 viikkoa. Kaikki potilaat saivat Cimziaa sekä annoksen suhteen sokkoutetun jakson että avoimen seurantajakson aikana. Yhteensä 264 potilasta (64,5 %) pysyi tutkimuksessa viikon 216 loppuun asti.

ACR-vaste
ACR 20 -vaste saavutettiin viikoilla 12 ja 24 tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,001$) useammin Cimzialla hoidetuilla kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Lumelääkkeeseen verrattuna ACR 20 -vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus oli lähtötilanteesta viikon 24 loppuun saakka kliinisesti merkityksellinen jokaisella seurantakäynnillä hoitoryhmissä, joista toinen sai 200 mg Cimziaa kahden viikon välein ja toinen 400 mg Cimziaa neljän viikon välein (nominaalinen p-arvo ≤ 0,001 jokaisella käynnillä). Lisäksi ACR 50- ja 70-vasteen saavuttaneiden prosenttiosuudet Cimzia-hoitoryhmissä paranivat merkitsevästi. Nivelpsoriaasille tyypillistä perifeeristä aktiivisuutta mittaavat parametrit (esim. turvonneiden nivelten lukumäärä, kipeiden/aristavien nivelten lukumäärä, daktyliitti ja entesiitti) paranivat Cimzialla hoidetuilla potilailla viikoilla 12 ja 24 (nominaalinen p-arvo < 0,01). Taulukossa 11 on esitetty kliinisestä PsA001-tutkimuksesta saadut keskeiset tehoa koskevat tulokset.

Taulukko 11 Kliinisestä PsA001-tutkimuksesta saadut keskeiset hoidon tehoa koskevat tulokset (potilaiden prosenttiosuudet)

Vaste	**Lumelääke** **N = 136**	**Cimzia[(a)] 200 mg kahden viikon välein** **N = 138**	**Cimzia[(b)] 400 mg neljän viikon välein** **N = 135**
ACR 20 Viikko 12 Viikko 24	 24 % 24 %	 58 %** 64 %**	 52 %** 56 %**
ACR 50 Viikko 12 Viikko 24	 11 % 13 %	 36 %** 44 %**	 33 %** 40 %**
ACR 70 Viikko 12 Viikko 24	 3 % 4 %	 25 %** 28 %**	 13 %* 24 %**
Vaste	**Lumelääke** **N = 86**	**Cimzia[(a)] 200 mg kahden viikon välein** **N = 90**	**Cimzia[(b)] 400 mg neljän viikon välein** **N = 76**
PASI 75 [(c)] **Viikko 12** **Viikko 24** **Viikko 48**	 14 % 15 % N/A	 47 %*** 62 %*** 67 %	 47 %*** 61 %*** 62 %

[(a)] Cimziaa kahden viikon välein, sitä ennen aloitusannoksena 400 mg viikoilla 0, 2 ja 4
[(b)] Cimziaa neljän viikon välein, sitä ennen aloitusannoksena 400 mg viikoilla 0, 2 ja 4
[(c)] Tutkittavat, joilla psoriaasi peitti vähintään 3 % ihoalueesta lähtötilanteessa
*p < 0,01, Cimzia vs. lumelääke
**p < 0,001, Cimzia vs. lumelääke
***p < 0,001 (nominaalinen), Cimzia vs. lumelääke
Tulokset ovat satunnaistetusta joukosta. Hoitoero: Cimzia 200 mg – lumelääke ja 400 mg – lumelääke -vertailua (ja vastaavat 95 %:n luottamusvälit ja p-arvot) estimoitiin kaksisuuntaisella Waldin asymptoottisten keskivirheiden testillä. Puuttuvat tiedot korvattiin non-responder imputation (NRI) -menetelmällä niiden potilaiden osalta, jotka poistuivat ennenaikaisesti hoidosta tai joiden hoidosta ei muuten saatu kaikkea tarvittavaa tietoa.

Niistä 273 potilaasta, jotka alussa satunnaistettiin saamaan joko 200 mg Cimziaa kahden viikon välein tai 400 mg Cimziaa neljän viikon välein, 237 (86,8 %) sai edelleen samaa hoitoa viikolla 48.
Niistä 138 potilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan 200 mg Cimziaa kahden viikon välein, 92 saavutti ACR 20 -vasteen, 68 ACR 50 -vasteen ja 48 ACR 70 -vasteen viikolla 48. Niistä 135 potilaasta, jotka alussa satunnaistettiin saamaan 400 mg Cimziaa neljän viikon välein, 89 saavutti ACR 20 -vasteen, 62 ACR 50 -vasteen ja 41 ACR 70 -vasteen.

Tutkimuksessa mukana pysyneiden potilaiden ACR 20-, ACR 50- ja ACR 70 -vasteet säilyivät viikon 216 loppuun asti. Näin kävi myös perifeerisen aktiivisuuden muille parametreille (esim. turvonneiden nivelten lukumäärä, kipeiden/aristavien nivelten lukumäärä, daktyliitti ja entesiitti).

Radiografinen vaste
Kliinisessä PsA001-tutkimuksessa rakenteellisten nivelvaurioiden etenemisen estoa arvioitiin röntgenkuvin ja tätä ilmaistiin mTSS:n ja sen osa-alueiden, eroosiopisteiden (erosion score, ES) ja nivelraon kaventumista (joint space narrowing, JSN) kuvaavien pisteiden, muutoksena lähtötilanteesta viikolle 24. mTSS-arviointi muutettiin nivelpsoriaasiin sopivaksi lisäämällä arviointiin sormen kärkinivelet (DIP-nivelet). Lumehoitoon verrattuna Cimzia-hoito esti vaurion radiografisen etenemisen viikolla 24 mitattuna mTSS-pistemäärän muutoksena lähtötilanteesta (pienimmän neliösumman keskiarvo [±SE] oli lumelääkeryhmässä 0,28 [±0,07] vs. 0,06 [±0,06] yhdistetyssä Cimzia-annosryhmässä; p = 0,007). Radiografinen eteneminen estyi Cimzia-hoidossa viikolle 48 asti niillä potilailla, joilla radiografisen etenemisen riski oli muita suurempi (eli potilailla, joiden mTSS-

lähtöpisteet > 6). Tutkimuksessa mukana pysyneillä potilailla radiografinen eteneminen estyi edelleen viikolle 216.

Vaste fyysiseen toimintakykyyn ja terveyteen liittyvä hoitotulos
Kliinisessä PsA001-tutkimuksessa Cimzia-hoitoa saaneet potilaat raportoivat merkittävää parantumista lumelääkkeeseen verrattuna arvioitaessa fyysistä toimintakykyä Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) -kyselyllä, kipua PAAP-kyselyllä sekä väsymystä (uupuneisuutta) Fatigue Assessment Scale (FAS) -pisteytyksellä. Cimzia-hoitoa saaneet potilaat raportoivat merkittävää paranemista lumelääkettä saaneisiin verrattuna arvioitaessa terveyteen liittyvää elämänlaatua nivelpsoriaasipotilaiden elämänlaatukyselyllä (PsAQoL) ja SF-36-kyselyn fyysisen toimintakyvyn ja mielenterveyden osioilla sekä arvioitaessa nivelpsoriaasiin liittyvää tuottavuutta palkka- ja kotitöissä Work Productivity Survey -kyselyllä. Kaikkien edellä mainitut parantuneet tulokset säilyivät viikon 216 loppuun asti.

<u>Läiskäpsoriaasi</u>
Cimzia-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (CIMPASI-1 ja CIMPASI-2) ja yhdessä lumelääkkeellä ja vaikuttavalla aineella kontrolloidussa tutkimuksessa (CIMPACT) vähintään 18-vuotiailla potilailla, joilla oli ollut keskivaikea tai vaikea krooninen läiskäpsoriaasi vähintään 6 kuukautta. Potilaiden psoriaasin vaikeusastetta kuvaava PASI (Psoriasis Area ja Severity Index) -indeksi oli ≥ 12, psoriaasin levinneisyyttä kuvaava BSA (Body Surface Area) -arvo ≥ 10 %, lääkärin yleisarvio (Physician Global Assessment, PGA) ≥ 3, ja potilaita pidettiin sopivina systeemiseen hoitoon ja/tai valohoitoon ja/tai fotokemoterapiaan. Faasin III tutkimukseen (CIMPASI-1, CIMPASI-2 ja CIMPACT) ei otettu mukaan potilaita, joilla ei ollut saavutettu ensisijaista vastetta mihinkään aikaisempaan biologiseen hoitoon (määritelmä: ei vastetta ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana). CIMPACT-tutkimuksessa Cimzian tehoa ja turvallisuutta verrattiin etanerseptiin.

CIMPASI-1- ja CIMPASI-2-tutkimuksissa ensisijaiset tehon päätetapahtumat olivat niiden potilaiden osuudet, joilla saavutettiin PASI-75-vaste ja PGA-taso "täysin parantunut " tai "lähes parantunut" (lähtötaso parantunut vähintään 2 pisteellä) viikolla 16. CIMPACT-tutkimuksessa ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin PASI-75-vaste viikolla 12. Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat olivat PASI-75 ja PGA viikolla 16. Kaikissa kolmessa tutkimuksessa tärkein toissijainen päätetapahtuma oli PASI-90 viikolla 16.

CIMPASI-1-tutkimuksessa arvioitiin 234 potilasta ja CIMPASI-2-tutkimuksessa 227. Molemmissa tutkimuksissa potilaat satunnaistettiin saamaan lumelääkettä tai 200 mg Cimziaa kahden viikon välein (viikoilla 0, 2 ja 4 annetun 400 mg:n Cimzia-aloitusannoksen jälkeen) tai 400 mg Cimziaa kahden viikon välein. Ne Cimzia-valmistetta käyttämään satunnaistetut potilaat, jotka saavuttivat PASI-50-vasteen viikolla 16, jatkoivat Cimzia-hoitoa enintään viikkoon 48 asti samalla satunnaistetulla annoksella. Potilaat, jotka oli alun perin satunnaistettu lumelääkeryhmään ja jotka saavuttivat PASI-50-vasteen, mutta eivät PASI-75-vastetta viikolla 16, saivat 200 mg Cimziaa kahden viikon välein (400 mg:n Cimzia-aloitusannos viikoilla 16, 18 ja 20). Potilaat, joiden vaste viikolla 16 oli riittämätön (PASI-50 potilailla, joilla ei saavutettu vastetta), saivat 400 mg Cimziaa kahden viikon välein avoimessa hoitojaksossa enintään 128 viikon ajan.

CIMPACT-tutkimuksessa arvioitiin 559 potilasta. Potilaat satunnaistettiin saamaan lumelääkettä tai 200 mg Cimziaa kahden viikon välein (viikoilla 0, 2 ja 4 annetun 400 mg:n Cimzia-aloitusannoksen jälkeen) tai 400 mg Cimziaa kahden viikon välein enintään viikolle 16 asti tai etanerseptiä 50 mg kahdesti viikossa enintään viikolle 12 asti. Potilaat, jotka alun perin oli satunnaistettu saamaan Cimziaa ja jotka saavuttivat PASI-75-vasteen viikolla 16, satunnaistettiin uudelleen alkuperäisen annostusohjelmansa perusteella. Potilaat, jotka saivat 200 mg Cimziaa kahden viikon välein, satunnaistettiin uudelleen saamaan joko 200 mg Cimziaa kahden viikon välein, 400 mg Cimziaa neljän viikon välein tai lumelääkettä. Potilaat, jotka saivat 400 mg Cimziaa kahden viikon välein, satunnaistettiin uudelleen saamaan joko 400 mg Cimziaa kahden viikon välein, 200 mg Cimziaa kahden viikon välein tai lumelääkettä. Potilaita arvioitiin kaksoissokkoutetusti ja lumekontrolloidusti viikon 48 loppuun asti. Kaikki ne tutkittavat, jotka eivät saavuttaneet PASI-75-vastetta viikolla 16, siirtyivät toisiohoitoryhmään, jossa hoitona oli 400 mg Cimziaa kahden viikon

välein avoimessa hoitojaksossa enintään 128 viikon ajan.

Kaikissa kolmessa tutkimuksessa sokkoutettua 48 viikon ylläpitojaksoa seurasi 96 viikon avoin hoitojakso potilaille, jotka olivat saaneet PASI 50 -vasteen viikkoon 48 mennessä. Kaikki nämä potilaat, mukaan lukien ne, jotka saivat 400 mg Cimziaa kahden viikon välein, aloittivat avoimen jakson Cimzia-annoksella 200 mg kahden viikon välein.

Potilaat olivat pääsääntöisesti miehiä (64 %) ja valkoihoisia (94 %). Heidän keski-ikänsä oli 45,7 vuotta (18–80 vuotta); 7,2 % oli ≥ 65-vuotiaita. Niistä 850 satunnaistetusta potilaasta, jotka saivat joko lumelääkettä tai Cimziaa näissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, 29 % ei ollut saanut aiempaa systeemistä hoitoa psoriaasiin. Potilaista 47 % oli saanut aiempaa valohoitoa tai fotokemoterapiaa, ja 30 % oli saanut aiempaa biologista hoitoa psoriaasiin. Näistä 850 potilaasta 14 % oli saanut vähintään yhtä TNF:n estäjää, 13 % oli saanut IL-17:n estäjää, ja 5 % oli saanut IL-12/23:n estäjää. 18 % potilaista oli lähtötilanteessa ilmoittanut sairastaneensa aiemmin nivelpsoriaasia. Keskimääräinen PASI-indeksi lähtötilanteessa oli 20, ja vaihteluväli oli 12–69. Lähtötilanteen PGA-taso vaihteli keskivaikeasta (70 %) vaikeaan (30 %). Keskimääräinen BSA-lähtöarvo oli 25 %, ja vaihteluväli oli 10–96 %.

Kliininen vaste viikoilla 16 ja 48
CIMPASI-1- ja CIMPASI-2-tutkimusten keskeiset tulokset on esitetty taulukossa 12.

Taulukko 12 Kliininen vaste CIMPASI-1- ja CIMPASI-2-tutkimuksissa viikoilla 16 ja 48

	Viikko 16			**Viikko 48**	
CIMPASI-1					
	Lumelääke N = 51	Cimzia 200 mg Q2W[a)] N = 95	Cimzia 400 mg Q2W N = 88	Cimzia 200 mg Q2W N = 95	Cimzia 400 mg Q2W N = 88
PGA ”täysin parantunut” tai ”lähes parantunut”[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					
	Lumelääke N = 49	Cimzia 200 mg Q2W[a)] N = 91	Cimzia 400 mg Q2W N = 87	Cimzia 200 mg Q2W N = 91	Cimzia 400 mg Q2W N = 87
PGA ”täysin parantunut” tai ”lähes parantunut”[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]) 400 mg:n Cimzia-aloitusannos viikoilla 0, 2 ja 4, minkä jälkeen 200 mg kahden viikon välein.
[b)] Viisiportainen PGA-arviointiasteikko. Hoidon onnistumistaso "täysin parantunut" (0) tai "lähes parantunut" (1) tarkoittaa, että psoriaasin merkkejä ei ole tai että leesioiden väri on normaali tai vaaleanpunainen, plakit eivät ole paksuuntuneet ja ihon paikoittainen hilseily on hyvin vähäistä tai sitä ei ole lainkaan.
* Cimzia verrattuna lumelääkkeeseen: $p < 0,0001$.
Hoitoon vastanneiden määriä ja p-arvoja PASI:n ja PGA:n suhteen arvioitiin logistisella regressiomallilla, jossa puuttuvat tiedot laskettiin moninkertaista imputointia käyttävällä MCMC-menetelmällä. Tutkittavia, jotka siirrettiin toisiohoitoon tai jotka keskeyttivät osallistumisensa (koska eivät saavuttaneet PASI-50-vastetta), käsiteltiin tutkittavina, joilla ei saavutettu hoitovastetta viikolla 48.
Tulokset koskevat satunnaistettujen tutkittavien joukkoa.

Tärkeimmät tulokset CIMPACT-tutkimuksesta on esitetty taulukossa 13.

Taulukko 13 Kliininen vaste CIMPACT-tutkimuksessa viikoilla 12 ja 16

	Viikko 12				Viikko 16		
	Lumelääke N = 57	Cimzia 200 mg Q2W[a)] N = 165	Cimzia 400 mg Q2W N = 167	Etanersepti 50 mg BiW N = 170	Lumelääke N = 57	Cimzia 200 mg Q2W N = 165	Cimzia 400 mg Q2W 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 ”täysin parantunut” tai ”lähes parantunut”[b)]	1,9 %	39,8 %*	50,3 %*	39,2 %	3,4 %	48,3 %*	58,4 %*

[a)] 400 mg:n Cimzia-aloitusannos viikoilla 0, 2 ja 4, minkä jälkeen 200 mg kahden viikon välein.
[b)] Viisiportainen PGA-arviointiasteikko. Hoidon onnistumistaso "täysin parantunut" (0) tai "lähes parantunut" (1) tarkoittaa, että psoriaasin merkkejä ei ole tai että leesioiden väri on normaali tai vaaleanpunainen, plakit eivät ole paksuuntuneet ja ihon paikoittainen hilseily on hyvin vähäistä tai sitä ei ole lainkaan.
*Cimzia verrattuna lumelääkkeeseen: $p < 0,0001$.
[§] [2]00 mg:n Cimzia-annos kahden viikon välein osoitettiin vertailukelpoiseksi (non-inferiority) kahdesti viikossa annetun 50 mg:n etanerseptiannoksen kanssa (ero etarneseptin ja kahden viikon välein annetun 200 mg:n Cimzia-annoksen välillä oli 8,0 %, 95 %:n luottamusväli: -2,9, 18,9, ennalta määritetyn 10 %:n vertailukelpoisuusrajan perusteella).
[§§] Cimzia 400 mg kahden viikon välein verrattuna etanerseptiin, 50 mg kahdesti viikossa, osoittautui paremmaksi ($p < 0,05$).
** Cimzia verrattuna lumelääkkeeseen $p < 0,001$. Vasteluvut ja p-arvot perustuvat logistiseen regressiomalliin.
Puuttuvat tiedot laskettiin MCMC-menetelmään perustuvalla moninkertaisella imputoinnilla. Tulokset koskevat satunnaistettujen tutkittavien joukkoa.

Kaikissa kolmessa tutkimuksessa PASI-75-vaste saavutettiin merkitsevästi suuremmalla osalla Cimzia-hoidossa kuin lumelääkehoidossa viikosta 4 lähtien.

Molemmilla Cimzia-annoksilla osoitettiin teho verrattuna lumelääkkeeseen potilaan iästä, sukupuolesta, ruumiinpainosta, BMI:stä, psoriaasin kestosta tai potilaan aikaisemmista systeemisistä tai biologisista hoidoista riippumatta.

Vasteen säilyminen
Niistä CIMPASI-1- ja CIMPASI-2-tutkimusten yhteisanalyysissa mukana olleista potilaista, joilla saavutettiin PASI-75-vaste viikolla 16 ja jotka saivat Cimziaa joko 400 mg (N = 134 [175 satunnaistetusta tutkittavasta]) tai 200 mg (N = 132 [186 satunnaistetusta tutkittavasta]) kahden viikon välein, vasteen säilyttäneitä oli viikolla 48 ensin mainitussa hoitoryhmässä 98,0 % ja toisena mainitussa hoitoryhmässä 87,5 %. Vastaavasti niistä potilaista, joiden PGA-taso oli ”täysin parantunut” tai ”lähes parantunut” viikolla 16 ja jotka saivat Cimziaa joko 400 mg (N = 103/175) tai 200 mg (N = 95/186) kahden viikon välein, vasteen säilyttäneitä oli viikolla 48 ensin mainitussa hoitoryhmässä 85,9 % ja toisena mainitussa hoitoryhmässä 84,3 %.

Vasteen säilymistä arvioitiin 96 viikon avoimen lisähoitojakson jälkeen (viikko 144). Kaksikymmentäyksi prosenttia kaikista satunnaistetuista tutkittavista katosi seurannasta ennen viikkoa 144. Noin 27 %:lla tutkittavista, jotka pysyivät tutkimuksessa mukana loppuun saakka ja aloittivat avoimen hoitojakson (viikot 48–144) annoksella 200 mg Cimziaa kahden viikon välein, annosta suurennettiin 400 mg:aan Cimziaa kahden viikon välein vasteen säilyttämiseksi. Analyysissa, jossa kaikkia potilaita, joiden hoito oli epäonnistunut, pidettiin hoitoon vastaamattomina, 200 mg Cimziaa kahden viikon välein saaneessa hoitoryhmässä vasteen säilyttäneitä oli 96 viikkoa kestäneen

avoimen lisähoitojakson jälkeen 84,5 % tutkittavista, jotka saavuttivat PASI 75 -vasteen viikolla 16 ja 78,4 % tutkittavista, joiden PGA-taso oli viikolla 16 ”täysin parantunut” tai ”lähes parantunut”. Cimziaa 400 mg kahden viikon välein saaneessa ryhmässä, joka sai avoimen hoitojakson alussa Cimziaa 200 mg kahden viikon välein, vasteen säilyttäneitä oli 84,7 % tutkittavista, jotka saavuttivat PASI 75 -vasteen viikolla 16, ja 73,1 % tutkittavista, joiden PGA-taso oli viikolla 16 ”täysin parantunut” tai ”lähes parantunut”.

Hoitoon vastanneiden määrät perustuvat logistiseen regressiomalliin, jossa puuttuvat tiedot laskettiin 48 tai 144 viikon ajalta moninkertaisella imputoinnilla (MCMC-menetelmä) yhdistettynä hoidon epäonnistumisen osalta NRI-menetelmään.

CIMPACT-tutkimuksessa viikolla 16 PASI-75-vasteen saaneilla potilailla, jotka saivat 400 mg Cimziaa kahden viikon välein ja jotka satunnaistettiin uudelleen saamaan joko Cimziaa 400 mg tai 200 mg kahden viikon välein tai lumelääkettä, Cimziaa saaneissa ryhmissä oli prosentuaalisesti enemmän PASI-75-vasteen saavuttaneita viikolla 48 kuin lumelääkeryhmässä (98,0 %, 80,0 % ja 36,0 % ryhmittäin). Viikolla 16 PASI-75-vasteen saaneista, 200 mg Cimziaa kahden viikon välein saaneista potilaista, jotka oli uudelleen satunnaistettu saamaan joko 400 mg Cimziaa neljän viikon välein, 200 mg Cimziaa kahden viikon välein tai lumelääkettä, Cimzia-ryhmissä oli myös suurempi prosenttiosuus PASI-75-vasteen saaneita viikolla 48 kuin lumelääkeryhmässä (88,6 %, 79,5 % ja 45,5 % ryhmittäin). Puuttuvat tiedot korvattiin non-responder imputation (NRI) -menetelmällä.

Elämänlaatu / potilaiden ilmoittamat hoitotulokset

Tilastollisesti merkitsevät parannukset lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 16 lähtötilanteesta alkaen (CIMPASI-1 ja CIMPASI-2) havaittiin DLQI-indeksissä (Dermatology Life Quality Index). Keskimääräinen väheneminen (parannus) DLQI-indeksissä lähtötilanteesta alkaen oli -8,9…-11,1, kun Cimzia-annos oli 200 mg kahden viikon välein, ja -9,6…-10,0, kun Cimzia-annos oli 400 mg kahden viikon välein verrattuna lumelääkeryhmään, jossa vastaavat arvot olivat -2,9…-3,3 viikolla 16. Lisäksi viikolla 16 suurempi osa Cimziaa saaneista potilaista saavutti DLQI-indeksin 0 tai 1 (45,5 % ja 50,6 % ryhmässä 400 mg Cimziaa kahden viikon välein; 47,4 % ja 46,2 % ryhmässä 200 mg Cimziaa kahden viikon välein; 5,9 % ja 8,2 % lumelääkeryhmässä).

Parannus DLQI-indeksissä säilyi viikkoon 144 saakka tai pieneni hiukan.

Lumelääkettä saaneisiin verrattuna Cimzia-hoitoa saaneiden potilaiden ilmoittama paraneminen oli Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)-D -asteikolla suurempi.

Immunogeenisuus

Seuraavat tiedot kuvaavat niiden potilaiden prosenttiosuutta, joiden sertolitsumabipegolin vasta-aineiden testitulosten katsottiin olevan positiivisia ELISA-määrityksessä ja myöhemmin vielä herkemmässä määrityksessä. Nämä tulokset ovat hyvin riippuvaisia määrityksen herkkyydestä ja spesifisyydestä. Määrityksissä havaittu vasta-aineiden (neutraloivat vasta-aineet mukaan lukien) ilmaantuvuus on hyvin riippuvainen monista eri tekijöistä, joita ovat esimerkiksi määrityksen herkkyys ja spesifisyys, testimenetelmä, näytteiden käsittely, näytteiden ottoajankohta, samanaikaiset lääkitykset ja perussairaudet. Näistä syistä alla kuvatuissa tutkimuksissa havaitun sertolitsumabipegolin vasta-aineiden ilmaantuvuuden vertaaminen vasta-aineiden ilmaantuvuuteen muissa tutkimuksissa tai muiden valmisteiden käytön yhteydessä voi antaa harhaanjohtavia tuloksia.

Nivelreuma
Niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, joilla havaittiin vähintään kerran vasta-aineita Cimzia-valmisteelle, oli 9,6 % nivelreumaa koskevissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Noin kolmanneksella vasta-ainepositiivisista potilaista vasta-aineet olivat neutraloivia *in vitro*. Samanaikaista immunosuppressiivista hoitoa (metotreksaatti) saaneille potilaille muodostui vasta-aineita harvemmin kuin potilaille, jotka eivät saaneet immunosuppressiivista hoitoa lähtötilanteesta. Vasta-aineiden muodostumiseen liittyi lääkeaineen pitoisuuden pienenemistä plasmassa ja osalla potilaista tehon heikkenemistä.

Kahdessa pitkäaikaisessa (altistus pisimmillään 5 vuotta) avoimessa tutkimuksessa niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, joilla havaittiin vasta-aineita Cimzia-valmisteelle vähintään kerran, oli 13 % (Cimzia-vasta-aineiden muodostus oli tilapäistä 8,4 prosentilla ja pysyvää 4,7 prosentilla kaikista potilaista). Niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, jotka olivat vasta-ainepositiivisia ja joilla plasman lääkeainepitoisuus oli laskenut pysyvästi, oli 9,1 %. Kuten lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, vasta-ainepositiivisuuteen liittyi osalla potilaista tehon heikkenemistä.

Faasin III tutkimustietoihin perustuva farmakodynaaminen malli ennustaa, että noin 15 %:lle potilaista kehittyy vasta-aineita kuuden kuukauden kuluessa, kun heidän hoitonsa toteutetaan suositellulla annoksella (aloitusannoksen jälkeen 200 mg kahden viikon välein) ilman samanaikaista metotreksaattihoitoa. Tämä potilasosuus pienenee, kun samanaikaisen metotreksaattihoidon annosta suurennetaan. Nämä tulokset ovat melko samansuuntaiset havaittujen tietojen kanssa.

Nivelpsoriaasi
Niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, joilla havaittiin vähintään kerran vasta-aineita Cimzia-valmisteelle viikolle 24 asti, oli 11,7 % faasin III lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui nivelpsoriaasipotilaita. Vasta-aineiden muodostumiseen liittyi lääkeaineen pitoisuuden pienenemistä plasmassa.

Koko tutkimuksen (pisimmillään 4 vuoden altistuksen) aikana niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, joilla havaittiin vähintään kerran vasta-aineita Cimzia-valmisteelle, oli 17,3 % (Cimzia-vasta-aineiden muodostus oli tilapäistä 8,7 %:lla ja pysyvää 8,7 %:lla). Niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, jotka olivat vasta-ainepositiivisia ja joilla plasman lääkeainepitoisuus oli laskenut pysyvästi, oli 11,5 %.

Läiskäpsoriaasi
Lumelääkkeellä ja vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa faasin III tutkimuksissa Cimzia-vasta-aineille vähintään kerran positiivisia potilaita oli enintään 48 viikon hoidon aikana 8,3 % (22/265) ryhmässä, joka sai Cimziaa 400 mg kahden viikon välein, ja 19,2 % (54/281) ryhmässä, joka sai Cimziaa200 mg kahden viikon välein. CIMPASI-1- ja CIMPASI-2-tutkimuksissa kuusikymmentä potilasta oli vasta-aine-positiivisia; 27:ltä näistä potilaista voitiin määrittää neutraloivat vasta-aineet ja tulos oli positiivinen. Vasta-ainepositiivisuutta havaittiin ensimmäisen kerran avoimella hoitojaksolla 2,8 %:lla (19/668) potilaista. Vasta-ainepositiivisuuteen liittyi pienentynyt lääkepitoisuus plasmassa ja joillakin potilailla lääkkeen heikentynyt teho.

Aksiaalinen spondylartriitti
AS001
Aksiaalista spondylartriittia (alaryhminä selkärankareuma ja röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti) sairastavilla potilailla tehdyssä faasin III lumekontrolloidussa AS001-tutkimuksessa niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, joilla havaittiin vähintään kerran vasta-aineita Cimzia-valmisteelle viikkoon 24 mennessä, oli 4,4 %. Vasta-aineiden muodostumiseen liittyi lääkeaineen pitoisuuden pienenemistä plasmassa.

Niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, joilla havaittiin vähintään kerran vasta-aineita Cimzia-valmisteelle koko tutkimuksen aikana (kesto enintään 192 viikkoa), oli 9,6 % (Cimzia-vasta-aineiden muodostus oli tilapäistä 4,8 %:lla ja pysyvää 4,8 %:lla). Niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, jotka olivat vasta-ainepositiivisia ja joilla plasman lääkeainepitoisuus oli laskenut pysyvästi, oli arviolta 6,8 %.

AS0006 ja C-OPTIMISE
Herkempää ja lääketolerantimpaa määritystä käytettiin ensimmäisen kerran AS0006-tutkimuksessa (ja myöhemmin myös C-OPTIMISE-tutkimuksessa). Tämän seurauksena suuremmassa osassa näytteitä todettiin mitattavissa olevia Cimzia-vasta-ainepitoisuuksia, joten suurempi määrä potilaita luokiteltiin vasta-ainepositiivisiksi. AS0006-tutkimuksessa Cimzia-vasta-ainepositiivisten potilaiden kokonaismäärä oli 97 % (248/255 potilasta) enintään 52 viikon pituisen hoidon jälkeen. Vain suurimmat titterit olivat yhteydessä pienentyneisiin Cimzia-pitoisuuksiin plasmassa. Tehoon

kohdistuvaa vaikutusta ei kuitenkaan havaittu. C-OPTIMISE-tutkimuksesta saatiin Cimzia-vasta-aineiden osalta samankaltaisia tuloksia. C-OPTIMISE-tutkimuksen tulokset myös osoittivat, että Cimzia-annoksen pienentäminen tasolle 200 mg neljän viikon välein ei vaikuttanut immunogeenisuustuloksiin.

Noin 22 %:lla (54/248) AS0006-tutkimukseen osallistuneista potilaista, jotka olivat Cimzia-vasta-ainepositiivisia, oli neutraloiviksi luokiteltuja vasta-aineita. Neutraloivia vasta-aineita ei arvioitu C-OPTIMISE-tutkimuksessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Plasman sertolitsumabipegolipitoisuudet olivat yleisesti suhteessa annokseen. Nivelreuma- ja psoriaasipotilaiden farmakokinetiikan havaittiin olevan samankaltainen kuin terveiden tutkimushenkilöiden.

Imeytyminen
Kun sertolitsumabipegolia annetaan ihon alle, plasman huippupitoisuudet saavutetaan 54–171 tunnissa injektion jälkeen. Sertolitsumabipegolin biologinen hyötyosuus (F) on ihon alle annettuna noin 80 % (vaihteluväli 76–88 %) verrattuna valmisteen antamiseen laskimoon.

Jakautuminen
Populaatiofarmakokineettisessä analyysissa näennäiseksi jakautumistilavuudeksi (V/F) arvioitiin 8,01 litraa nivelreumaa sairastavilla potilailla ja 4,71 litraa läiskäpsoriaasipotilailla.

Biotransformaatio ja eliminaatio
Pegylaatio, PEG-polymeerien kovalenttinen kiinnittyminen peptideihin, viivästyttää näiden partikkelien eliminaatiota verenkierrosta useilla mekanismeilla, kuten munuaispuhdistuman heikkenemisellä, proteolyysin vähenemisellä ja immunogeenisuuden vähenemisellä. Tämän mukaisesti sertolitsumabipegoli on polyetyleeniglykoliin konjugoitu Fab'-vasta-ainefragmentti ja tarkoituksena on pidentää Fab'-fragmentin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika plasmassa vastaavaksi kuin koko vasta-ainevalmisteen puoliintumisaika. Terminaalisen eliminaatiovaiheen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli kaikilla tutkituilla annoksilla noin 14 vuorokautta.

Puhdistuman arvioitiin nivelreumapotilaiden populaatiofarmakokineettisessä analyysissa olleen ihon alle annetun annoksen jälkeen 21,0 ml/h, jolloin yksilöiden välinen vaihtelu on 30,8 % (CV) ja antokertojen välinen vaihtelu 22,0 %. Aiemmin käytetyllä ELISA-menetelmällä arvioituna vasta-aineiden muodostuminen sertolitsumabipegolia vastaan johti puhdistuman suurenemiseen noin kolminkertaiseksi. Yksittäisen 40 kg:n painoisen nivelreumapotilaan puhdistuma oli 29 % pienempi ja 120 kg:n painoisen nivelreumapotilaan puhdistuma oli 38 % suurempi 70 kg:n painoiseen henkilöön verrattuna. Puhdistuma psoriaasipotilailla oli ihon alle annetun annoksen jälkeen 14 ml/h, jolloin yksilöiden välinen vaihtelu oli 22,2 % (CV).

Fab'-fragmentti sisältää proteiiniyhdisteitä ja sen oletetaan hajoavan proteolyysin kautta peptideiksi ja aminohapoiksi. Dekonjugoitunut PEG-osa eliminoituu plasmasta nopeasti ja erittyy tuntemattomassa määrin munuaisten kautta.

Erityispotilasryhmät
Munuaisten vajaatoiminta
Erityisiä kliinisiä tutkimuksia, joilla arvioitaisiin munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta sertolitsumabipegolin tai sen PEG-osan farmakokinetiikkaan, ei ole tehty. Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastaviin potilaisiin perustuva populaatiofarmakokineettinen analyysi ei kuitenkaan viitannut kreatiniinipuhdistumaan kohdistuviin vaikutuksiin. Annossuositusten antamiseen keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidossa ei ole riittävästi tietoa. Sertolitsumabipegolin PEG-osan farmakokinetiikan oletetaan olevan riippuvainen munuaisten toiminnasta, mutta sitä ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta
Erityisiä kliinisiä tutkimuksia, joilla arvioitaisiin maksan vajaatoiminnan vaikutusta sertolitsumabipegolin farmakokinetiikkaan, ei ole tehty.

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)
Iäkkäillä potilailla ei ole tehty erityisiä kliinisiä tutkimuksia, mutta ikään liittyviä vaikutuksia ei havaittu nivelreumapotilailla tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa 78 tutkittavista (13,2 % potilaista) oli vähintään 65-vuotiaita ja iäkkäin tutkimuspotilas 83-vuotias. Ikään liittyviä vaikutuksia ei havaittu aikuisilla läiskäpsoriaasipotilailla tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissa.

Sukupuoli
Sukupuoli ei vaikuttanut sertolitsumabipegolin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Koska puhdistuma on pienempi, jos paino on alhaisempi, naisten systeeminen altistus sertolitsumabipegolille saattaa yleensä olla jonkin verran suurempi kuin miehillä.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet
Faasien II ja III kliinisten tutkimustietojen perusteella nivelreumapotilailla määriteltiin populaation altistus–vastesuhde plasman annosvälinaikaisen keskimääräisen sertolitsumabipegolipitoisuuden (C_{avg}) ja tehon (ACR 20 -vasteen saaneen määritelmä) välillä. Tyypillinen annosvälin aikainen pitoisuus plasmassa (C_{avg}), joka sai aikaan puolet ACR 20 -vasteen suurimmasta todennäköisyydestä (EC50), oli 17 µg/ml (95 %:n luottamusväli: 10–23 µg/ml). Vastaavasti faasin III kliinisten tutkimustietojen perusteella psoriaasipotilailla määriteltiin populaation altistus–vastesuhde plasman sertolitsumabipegolipitoisuuden ja PASI-indeksin välillä: EC90 oli 11,1 µg/ml.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Valmisteen turvallisuutta selvittänyt ei-kliininen pivotaalitutkimus tehtiin cynomolgus-apinoilla. Histopatologinen tutkimus paljasti rotilla ja apinoilla ihmiselle annettavia annoksia suuremmilla annoksilla solujen vakuolisaatiota, jota esiintyi useissa elimissä lähinnä makrofageissa (imusolmukkeissa, injektiokohdassa, pernassa, lisämunuaisissa, kohdussa, kohdunkaulassa, aivokammion suonipunoksessa ja suonipunoksen epiteelisoluissa). Tämä löydös johtui todennäköisesti polyetyleeniglykoliosan soluunotosta. Ihmisen vakuoleja sisältävien makrofagien toiminnalliset tutkimukset *in vitro* osoittivat, että kaikki tutkitut toiminnot olivat säilyneet. Rotilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että yli 90 % annetusta polyetyleeniglykolista eliminoitui kerta-annoksen jälkeisten kolmen kuukauden aikana, ja virtsa oli tällöin tärkein eliminaatioreitti.

Sertolitsumabipegoli ei ristireagoi jyrsijän TNF:n kanssa. Toksikologisia reproduktiotutkimuksia on siksi tehty rotan TNF:n tunnistavalla homologisella reagenssilla. Näiden tietojen merkitys ihmiseen kohdistuvan riskin arvioinnin kannalta saattaa olla vähäinen. Rotilla ei havaittu emon hyvinvointiin tai naaraan hedelmällisyyteen, alkioon tai sikiöön, syntymän aikaisiin tai sen jälkeisiin lisääntymisindekseihin kohdistuvia haittoja käytettäessä jyrsijän anti-rotta-TNF-α:n PEGyloitua Fab'-fragmenttia (cTN3 PF) pitkäkestoisen TNF-α-suppression jälkeen. Urosrotilla havaittiin siittiöiden liikkuvuuden vähenemistä ja tendenssimäisesti siittiömäärän vähenemistä.

Jakautumistutkimukset ovat osoittaneet, että cTN3 PF:n erittyminen istukan ja maidon kautta sikiöön ja vastasyntyneen verenkiertoon on vähäistä. Sertolitsumabipegoli ei sitoudu vastasyntyneen Fc-reseptoriin (FcRn). Tiedot istukan läpäisevyysmallista *ex vivo* viittaavat lievään tai merkityksettömään sertolitsumabipegolin siirtymiseen sikiötilaan. Lisäksi on tehty FcRn-välitteisiä transsytoosikokeita soluilla, jotka on transfektoitu ihmisen FcRn-reseptorilla. Transsytoosin havaittiin näissä kokeissa olevan merkityksetöntä (ks. kohta 4.6).

Prekliinisissä tutkimuksissa ei osoitettu mutageenisuutta eikä klastogeenisuutta. Sertolitsumabipegolilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaatti
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.
Katso myös kohdasta 6.4 käyttöaika säilytettäessä huoneenlämmössä (enintään 25 °C).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 ºC).
Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty annosruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Esitäytettyjä ruiskuja voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) valolta suojattuna yhden enintään 10 vuorokauden mittaisen ajanjakson ajan, jonka jälkeen esitäytetyt ruiskut **on käytettävä tai hävitettävä.**

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Yhden ml:n (200 mg sertolitsumabipegolia sisältävä) esitäytetty ruisku (tyypin I lasia), jossa männän pysäytin (bromobutyylikumia). Neulan suojus on styreenibutadieenikumia ja sisältää luonnonkumin (lateksin) johdannaista (ks. kohta 4.4).

Pakkaus, jossa 2 esitäytettyä ruiskua ja 2 alkoholipyyhettä.
Kerrannaispakkaus, jossa 6 (3 x 2) esitäytettyä ruiskua ja 6 (3 x 2) alkoholipyyhettä.
Kerrannaispakkaus, jossa 10 (5 x 2) esitäytettyä ruiskua ja 10 (10 x 2) alkoholipyyhettä.
Pakkaus, jossa 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulan suoja, ja 2 alkoholipyyhettä (vain terveydenhuollon ammattilaisten käyttöön).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pakkausselosteessa on annettu tarkat tiedot Cimzia-pistoksen valmistelusta ja annosta esitäytetyn ruiskun avulla.
Tämä lääkevalmiste on yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
BE-1070 Bryssel
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1. lokakuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. toukokuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla http://www.ema.europa.eu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty kynä sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia yhdessä ml:ssa.

Sertolitsumabipegoli on rekombinantti, humanisoitu Fab'-vasta-ainefragmentti tuumorinekroositekijä alfaa (TNF-α) vastaan. Fab'-fragmentti tuotetaan *Escherichia coli* -bakteerissa ja konjugoidaan polyetyleeniglykoliin (PEG).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai keltainen liuos. Liuoksen pH on noin 4,7.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma
Cimzia yhdessä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu

- aikuispotilaiden keskivaikean tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon, kun vaste taudinkulkua muuttaviin reumalääkkeisiin (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD), kuten metotreksaattiin, ei ole ollut riittävä. Cimzia voidaan antaa monoterapiana, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai jos metotreksaattihoidon jatkaminen ei sovi potilaalle.

- aikuisten vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon, silloin kun potilas ei ole saanut aiempaa hoitoa metotreksaatilla tai muilla taudinkulkua muuttavilla reumalääkkeillä.

Cimzian, kun sitä on annettu yhdistelmänä metotreksaatin kanssa, on osoitettu hidastavan nivelvaurioiden radiografista etenemistä ja parantavan fyysistä toimintakykyä.

Aksiaalinen spondylartriitti
Cimzia on tarkoitettu aikuispotilaiden vaikeiden, aktiivisten aksiaalisten spondylartriittien hoitoon, ja näitä ovat:

Selkärankareuma (eli röntgenpositiivinen aksiaalinen spondylartriitti)
Cimzia on tarkoitettu aikuispotilaiden vaikean, aktiivisen selkärankareuman hoitoon, kun tulehduskipulääkkeillä (NSAIDit) ei ole saatu riittävää hoitovastetta tai kun potilas ei siedä niitä.

Aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (eli röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti)
Cimzia on tarkoitettu niiden aikuispotilaiden vaikean, aktiivisen röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin hoitoon, joilla on objektiivisia tulehduksen merkkejä magneettikuvissa (MRI) ja/tai suurentunut C-reaktiivisen proteiinin (CRP) arvo, silloin kun tulehduskipulääkkeillä (NSAIDit) ei ole saatu riittävää hoitovastetta tai kun potilas ei siedä niitä.

Nivelpsoriaasi
Cimzia yhdessä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu aikuispotilaiden aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon, kun vaste aiemmin käytettyyn taudinkulkua muuttavaan reumalääkehoitoon (DMARD) ei ole ollut riittävä.

Cimzia voidaan antaa monoterapiana, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai jos metotreksaattihoidon jatkaminen ei sovi potilaalle.

Läiskäpsoriaasi
Cimzia on tarkoitettu keskivaikeaan tai vaikeaan läiskäpsoriaasiin aikuisille, joille voidaan antaa systeemistä hoitoa.

Tarkemmat tiedot hoitovaikutuksista, ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava ja toteutettava Cimzian käyttöaiheissa mainittujen sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin seurannassa. Potilaille on annettava erityinen muistutuskortti.

Annostus

Nivelreuma, nivelpsoriaasi, aksiaalinen spondylartriitti, läiskäpsoriaasi
Aloitusannos
Cimzia-hoidon suositeltu aloitusannos aikuispotilaille on 400 mg (annetaan kahtena 200 mg:n injektiona ihon alle) viikoilla 0, 2 ja 4. Nivelreumassa ja nivelpsoriaasissa metotreksaattihoitoa jatketaan tarvittaessa Cimzia-hoidon aikana.

Ylläpitoannos
Nivelreuma
Aloitusannoksen jälkeen Cimzia-hoidon suositeltu ylläpitoannos nivelreumaa sairastaville aikuisille on 200 mg kahden viikon välein. Kliinisen vasteen vahvistuttua voidaan harkita vaihtoehtoista ylläpitoannostusta 400 mg neljän viikon välein. Metotreksaattihoitoa jatketaan tarvittaessa Cimzia-hoidon aikana.

Aksiaalinen spondylartriitti
Aloitusannoksen jälkeen Cimzia-hoidon suositeltu ylläpitoannos aksiaalista spondylartriittia sairastaville aikuisille on 200 mg kahden viikon välein tai 400 mg neljän viikon välein. Kun Cimzia-hoito on jatkunut vähintään vuoden, voidaan harkita ylläpitoannoksen pienentämistä tasolle 200 mg neljän viikon välein, mikäli potilas on saavuttanut pitkäkestoisen remission (ks. kohta 5.1).

Nivelpsoriaasi
Aloitusannoksen jälkeen Cimzia-hoidon suositeltu ylläpitoannos nivelpsoriaasia sairastaville aikuisille on 200 mg kahden viikon välein. Kliinisen vasteen vahvistuttua voidaan harkita vaihtoehtoista ylläpitoannostusta 400 mg neljän viikon välein. Metotreksaattihoitoa jatketaan tarvittaessa Cimzia-hoidon aikana.

Käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että kliininen vaste edellä mainituissa käyttöaiheissa saavutetaan tavallisesti 12 hoitoviikon kuluessa. Jos potilaalla ei todeta hyötyä hoidosta ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin uudelleen.

Läiskäpsoriaasi
Aloitusannoksen jälkeen Cimzia-hoidon ylläpitoannos läiskäpsoriaasia sairastaville aikuisille on 200 mg kahden viikon välein. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 400 mg kahden viikoin välein, jos potilaalla on riittämätön vaste (ks. kohta 5.1).

Läiskäprosiaaria sairastavista aikuisista käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että kliininen hoitovaste saavutetaan tavallisesti 16 hoitoviikon kuluessa. Jos potilaalla ei todeta hyötyä hoidosta ensimmäisten 16 hoitoviikon aikana, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin uudelleen. Joidenkin hoidon alussa osittaista hoitovastetta osoittaneiden potilaiden hoitovaste voi myöhemmin parantua, jos hoito jatkuu yli 16 viikon ajan.

Ottamatta jäänyt annos
Jos potilaalta jää annos ottamatta, häntä on neuvottava pistämään seuraava Cimzia-annos heti, kun hän huomaa unohtaneensa sen ja jatkamaan sen jälkeen annosten pistämistä annetun ohjeen mukaisesti.

Erityisryhmät
Pediatriset potilaat (< 18-vuotiaat)
Cimzian turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)
Annosta ei tarvitse muuttaa. Populaatiofarmakokineettiset analyysit eivät viitanneet siihen, että iällä olisi vaikutusta (ks. kohta 5.2).

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta
Cimzia-injektionestettä ei ole tutkittu näillä potilasryhmillä. Annostussuosituksia ei voida antaa (ks. kohta 5.2).

Antotapa
Esitäytetyn kynän kokonaissisällön (1 ml) saa antaa vain ihonalaisena injektiona. Sopivia pistoskohtia ovat reisi tai vatsa.

Kun potilas on saanut riittävän opastuksen injektiotekniikkaan, hän voi pistää Cimzia-pistoksen itse käyttämällä esitäytettyä kynää, jos lääkäri arvioi sen asianmukaiseksi ja potilas on tarvittavassa lääkärin seurannassa. Lääkärin pitää keskustella potilaan kanssa siitä, mikä vaihtoehtoisista injektiolaitteista on sopivin.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivisessa vaiheessa oleva tuberkuloosi tai muu vaikea infektio, kuten sepsis tai opportunisti-infektiot (ks. kohta 4.4).

Keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokat III tai IV) (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys
Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot
Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin infektioiden, kuten tuberkuloosin, oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ennen Cimzia-hoitoa, sen aikana ja jälkeen. Koska sertolitsumabipegolin eliminaatio voi kestää jopa 5 kuukautta, seurantaa on jatkettava koko tämän ajan (ks. kohta 4.3).

Cimzia-hoitoa ei saa aloittaa potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä aktiivisessa vaiheessa oleva infektio, krooninen tai paikallinen infektio mukaan lukien, ennen kuin infektio on saatu hallintaan (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalle kehittyy uusi infektio Cimzia-hoidon aikana, hänen tilaansa on seurattava tarkoin. Jos potilaalle kehittyy uusi vakava infektio, Cimzian anto on lopetettava siihen saakka, kunnes infektio on saatu hallintaan. Lääkärin on oltava varovainen harkitessaan Cimzia-hoitoa potilaalle, jolla on aiemmin ollut toistuvia tai opportunistisia infektioita tai taustalla oleva sairaus, joka saattaa altistaa hänet infektioille, immunosuppressiivisten lääkkeiden samanaikainen käyttö mukaan lukien.

Nivelreumaa sairastavilla potilailla ei välttämättä esiinny heidän sairautensa ja samanaikaisten lääkitysten vuoksi infektion tyypillisiä oireita, kuten kuumetta. Infektion, etenkin vakavan infektion epätyypillisten kliinisten ilmenemismuotojen, varhainen havaitseminen on siksi erittäin tärkeää, jotta diagnoosin ja hoidon aloittamisen viive voidaan minimoida.

Cimzia-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu vakavia infektioita, kuten sepsistä ja tuberkuloosia (miliaarituberkuloosi, hajapesäkkeinen tuberkuloosi ja ekstrapulmonaalinen tuberkuloosi mukaan lukien) sekä opportunisti-infektioita (esim. histoplasmoosia, nokardiaa, kandidiaasia). Osa näistä tapauksista on johtanut kuolemaan.

Tuberkuloosi
Kaikki potilaat on tutkittava aktiivisen ja inaktiivisen (piilevän) tuberkuloosi-infektion varalta ennen Cimzia-hoidon aloittamista. Tutkimuksessa on selvitettävä tarkoin potilaan aiemmat terveystiedot, kuten potilaan aiemmin sairastama tuberkuloosi tai aiempi mahdollinen kontakti aktiivista tuberkuloosia sairastavan kanssa ja potilaan aiemmin ja/tai parhaillaan saama immunosuppressiivinen hoito. Kaikille potilaille on tehtävä asianmukaiset seulontatestit, esim. ihoon tehtävä tuberkuliinikoe ja keuhkokuvaus (mahdollisesti paikallisten suositusten mukaisesti). Näiden testien tekeminen suositellaan kirjaamaan muistutuskorttiin. Lääkettä määrääviä muistutetaan väärän negatiivisen tuberkuliinikokeen vaarasta, etenkin vaikeasti sairailla tai immuunipuutteisilla potilailla.

Jos potilaalla todetaan aktiivinen tuberkuloosi ennen Cimzia-hoitoa tai sen aikana, hoitoa ei saa aloittaa, tai se on keskeytettävä (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalla epäillään piilevää tuberkuloosia, on syytä konsultoida tuberkuloosin hoitoon perehtynyttä lääkäriä. Kaikissa alla mainituissa tilanteissa Cimzia-hoidon hyöty–riski-suhde on arvioitava hyvin tarkoin.

Jos todetaan piilevä tuberkuloosi, asianmukainen tuberkuloosihoito on aloitettava paikallisten suositusten mukaisesti ennen Cimzia-hoidon aloittamista.
Tuberkuloosilääkitystä on harkittava ennen Cimzia-hoidon aloittamista myös silloin, jos potilaalla on aiemmin ollut piilevä tai aktiivinen tuberkuloosi eikä riittävää hoitoa voida varmistaa, sekä silloin, jos potilaalla on merkittäviä tuberkuloosin riskitekijöitä huolimatta negatiivisesta testituloksesta piilevän tuberkuloosin suhteen. Biologisten kokeiden tekemistä tuberkuloosin seulomiseksi on harkittava ennen Cimzia-hoidon aloittamista, jos piilevä tuberkuloosi on mahdollinen BCG-rokotuksesta huolimatta.

TNF:n estäjällä, myös Cimzialla, hoidetuilla potilailla on ilmennyt aktiivista tuberkuloosia aiemmin tai samanaikaisesti annetusta tuberkuloosin estohoidosta huolimatta. Joillekin potilaille, joiden aktiivinen tuberkuloosi on hoidettu tuloksellisesti, on Cimzia-hoidon aikana kehittynyt tuberkuloosi uudestaan.

Potilaita on kehotettava kääntymään lääkärin puoleen, jos heille ilmaantuu Cimzia-hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosiin viittaavia löydöksiä/oireita (esim. pitkittyvää yskää, kuihtumista/painon laskua, lievää kuumeilua, haluttomuutta).

Hepatiitti B -viruksen (HBV) reaktivaatio
Hepatiitti B:n reaktivaatiota on ilmennyt potilailla, jotka ovat saaneet TNF:n estäjää, mukaan lukien sertolitsumabipegolia, ja jotka ovat tämän viruksen kroonisia kantajia (ts. pinta-antigeenipositiivisia). Jotkut tapauksista ovat johtaneet kuolemaan.

Potilailta pitää testata HBV-infektio ennen Cimzia-hoidon aloittamista. Jos HBV-infektiotestin tulos on positiivinen, on suositeltavaa konsultoida hepatiitti B:n hoitoon erikoistunutta lääkäriä.

HBV:n kantajia, joille Cimzia-hoito on tarpeen, pitää tarkkailla huolellisesti aktiivisen HBV-infektion merkkien ja oireiden varalta koko hoidon ajan sekä useita kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen. Ei ole olemassa riittäviä tietoja HBV:tä kantavien potilaiden HBV-reaktivaation estosta käytettäessä viruslääkkeitä samanaikaisesti TNF:n estäjähoidon kanssa. Jos potilaalle kehittyy HBV-infektion reaktivaatio, Cimzia-hoito lopetetaan ja potilaalle aloitetaan tehokas antiviraalinen lääkitys sekä asianmukainen supportiivinen hoito.

Pahanlaatuiset kasvaimet ja lymfoproliferatiiviset sairaudet
TNF:n estäjien mahdollista osuutta pahanlaatuisten kasvainten kehittymiseen ei tiedetä. Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan hoitoa TNF:n estäjillä potilaille, joilla on aiemmin ollut pahanlaatuisia kasvaimia, tai kun harkitaan hoidon jatkamista, kun potilaalle on kehittynyt pahanlaatuinen kasvain.

TNF:n estäjiä saaneilla potilailla lymfoomien, leukemian tai muiden pahanlaatuisten kasvainten mahdollista riskiä ei tämänhetkisen tietämyksen perusteella voida sulkea pois.

Cimzialla ja muilla TNF:n estäjillä tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa lymfoomaa ja muita pahanlaatuisia kasvaimia on havaittu useammin TNF:n estäjiä saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla verrokeilla (ks. kohta 4.8). Potilailla, jotka ovat saaneet TNF:n estäjiä niiden markkinoille tulon jälkeen, on raportoitu leukemiatapauksia. Pitkään hyvin aktiivista tulehdussairautta sairastaneilla nivelreumapotilailla on suurentunut lymfooma- ja leukemiariski, mikä vaikeuttaa riskin arviointia.

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on ollut aiemmin pahanlaatuisia kasvaimia, tai potilailla, joiden hoitoa jatketaan Cimzia-lääkityksen aikana ilmenneestä pahanlaatuisesta kasvaimesta huolimatta.

Ihosyövät
Melanoomaa ja merkelinsolukarsinoomaa on raportoitu TNF:n estäjillä hoidetuilla potilailla, sertolitsumabipegoli mukaan luettuna (ks. kohta 4.8). Säännöllisin väliajoin toistuvaa ihon tutkimista suositellaan etenkin potilailta, joilla on ihosyövän riskitekijöitä.

Pahanlaatuiset kasvaimet lapsipotilailla
Pahanlaatuisia kasvaimia on raportoitu lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (≤ 22-vuotiailla), jotka ovat saaneet TNF:n estäjiä (hoidon alkaessa ikä ollut ≤ 18 vuotta) näiden markkinoille tulon jälkeen. Osa näistä tapauksista on johtanut potilaan kuolemaan. Noin puolet raportoiduista pahanlaatuisista kasvaimista oli lymfoomia. Muissa tapauksissa esiintyi monia erilaisia pahanlaatuisia kasvaimia, myös harvinaisia pahanlaatuisia kasvaimia, jotka liittyvät tavallisesti immuunisupressioon. TNF:n estäjiä saaneilla lapsilla ja nuorilla pahanlaatuisten kasvainten riskiä ei voida sulkea pois.

TNF:n estäjillä hoidetuilla potilailla on markkinoilletulon jälkeen raportoitu hepatospleenistä T-solulymfoomaa (HSTCL). Tämä harvinainen T-solulymfooma on taudinkuvaltaan hyvin aggressiivinen ja tavallisesti fataali. Suurin osa TNF:n estäjillä raportoiduista tapauksista ilmeni Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla nuorilla tai nuorilla aikuisilla miehillä. Lähes kaikkia näistä potilaista oli hoidettu immunosuppressanteilla – atsatiopriinilla ja/tai 6-merkaptopuriinilla – samanaikaisesti TNF:n estäjän kanssa joko diagnoosihetkellä tai sitä ennen. Hepatospleenisen T-solulymfooman kehittymisen riskiä ei voida poissulkea potilailla, joita hoidetaan Cimzialla.

Krooninen keuhkoahtaumatauti (COPD)
Toisen TNF:n estäjän, infliksimabin, käyttöä arvioivassa eksploratiivisessa kliinisessä tutkimuksessa keskivaikeaa tai vaikeaa kroonista keuhkoahtaumatautia (COPD) sairastavilla potilailla raportoitiin pahanlaatuisia kasvaimia, lähinnä keuhkojen tai pään ja kaulan kasvaimia, useammin infliksimabihoitoa saaneilla potilailla kuin verrokeilla. Kaikki potilaat olivat aiemmin tupakoineet runsaasti. TNF:n estäjien käytössä on siksi oltava varovainen hoidettaessa kroonista keuhkoahtaumatautia sairastavia potilaita sekä potilaita, joilla pahanlaatuisten kasvainten riski on suurentunut runsaan tupakoinnin vuoksi.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
Cimzia on vasta-aiheinen keskivaikeaa tai vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohta 4.3). Toisella TNF:n estäjällä tehdyssä kliinisessä lääketutkimuksessa havaittiin kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuvan kuolleisuuden lisääntymistä. Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa on ilmoitettu myös Cimzia-hoitoa saaneilla nivelreumaa sairastavilla potilailla. Cimzia-valmistetta on annettava varoen lievää sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka I tai II) sairastaville potilaille. Jos potilaalle kehittyy uusia kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireita tai aiemmat oireet pahenevat, Cimzia-hoito on lopetettava.

Hematologiset reaktiot
TNF:n estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu harvinaisina tapauksina pansytopeniaa, mukaan lukien aplastista anemiaa. Vereen kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten potilaan hoidon kannalta merkittäviä sytopenioita (esim. leukopeniaa, pansytopeniaa, trombosytopeniaa) on ilmoitettu Cimzia-hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Kaikkia potilaita on neuvottava hakeutumaan heti lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy veren dyskrasiaan tai infektioon viittaavia löydöksiä tai oireita (esim. pitkittynyttä kuumetta, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta) Cimzia-hoidon aikana. Potilaan Cimzia-hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos veriarvojen merkittävät poikkeavuudet varmistuvat.

Neurologiset vaikutukset
TNF:n estäjien käyttöön on liittynyt harvinaisina tapauksina uusien kliinisten oireiden ilmaantumista tai aiempien kliinisten oireiden pahenemista ja/tai kuvantamalla todettu demyelinaatiosairaus, multippeliskleroosi mukaan lukien. Jos potilaalla on jo ennestään olemassa oleva tai vasta äskettäin ilmennyt demyelinaatiosairaus, TNF:n estäjähoidon hyötyjä ja riskejä on harkittava tarkoin ennen Cimzia-hoidon aloittamista. Cimzia-hoitoa saaneilla on ilmoitettu harvinaisina tapauksina neurologisia häiriöitä, kuten kouristuskohtauksia, hermotulehduksia ja perifeeristä neuropatiaa.

Yliherkkyys
Cimzia-valmisteen antamisen jälkeen harvinaisina haittavaikutuksina on raportoitu vaikeita yliherkkyysreaktioita. Osa näistä reaktioista ilmaantui ensimmäisen Cimzia-injektion jälkeen. Jos vaikeita reaktioita ilmenee, Cimzia-valmisteen antaminen on lopetettava heti ja aloitettava asianmukainen hoito.

Cimzian käytöstä potilaille, joilla on esiintynyt vaikeita yliherkkyysreaktioita muille TNF:n estäjille, on vähän tietoja, joten tällaisten potilaiden hoidossa on oltava varovainen.

Herkkyys lateksille
Cimzia esitäytetyn kynän irrotettavan korkin sisällä oleva neulan suojus sisältää luonnonkumin (lateksin) johdannaista (ks. kohta 6.5). Luonnonkumin kanssa kosketuksiin joutuminen voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita lateksille herkistyneille henkilöille. Cimzia esitäytetyn kynän irrotettavassa korkissa ei ole tähän mennessä havaittu antigeenistä lateksiproteiinia. Yliherkkyysreaktioiden mahdollista riskiä ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois lateksille herkistyneillä henkilöillä.

Immunosuppressio
Koska tuumorinekroositekijä (TNF) välittää tulehdusreaktiota ja muuntaa solujen immuunivastetta, TNF:n estäjiin, myös Cimzia-hoitoon, liittyy mahdollisesti immunosuppressiota, joka vaikuttaa elimistön vastustuskykyyn infektioita ja pahanlaatuisia kasvaimia vastaan.

Autoimmuniteetti
Cimzia-hoito voi johtaa tumavasta-aineiden muodostumiseen ja melko harvinaisissa tilanteissa SLE-tyyppisen oireyhtymän kehittymiseen (ks. kohta 4.8). Pitkäaikaisen Cimzia-hoidon vaikutusta autoimmuunisairauksien kehittymiseen ei tiedetä. Jos potilaalle kehittyy SLE-tyyppiseen oireyhtymään viittaavia oireita Cimzia-hoidon jälkeen, hoito on lopetettava. Cimzia-hoitoa ei ole tutkittu erityisesti SLE-potilasryhmässä (ks. kohta 4.8).

Rokotukset
Cimzia-hoitoa saaville potilaille voidaan antaa rokotuksia, ei kuitenkaan eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. Cimzia-hoitoa saaneiden potilaiden vasteesta eläviä taudinaiheuttajia sisältäville rokotteille tai infektion toissijaisesta tarttumisesta elävästä rokotteesta ei ole tietoa. Cimzia-hoidon aikana ei saa antaa samanaikaisesti eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita.

Lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa reumapotilailla todettiin samanlainen vasta-ainevaste Cimzia- ja lumeryhmän välillä, kun pneumokokkipolysakkaridirokotetta ja influenssarokotetta annettiin samanaikaisesti Cimzian kanssa. Kuitenkin Cimziaa ja metotreksaattia saavilla potilailla oli matalampi humoraalinen vaste verrattuna pelkästään Cimziaa saaviin potilaihin. Tämän kliinistä merkitystä ei tunneta.

Muiden biologisten valmisteiden samanaikainen käyttö
Kliinisissä lääketutkimuksissa havaittiin vaikeita infektioita ja neutropeniaa anakinran (interleukiini 1 -reseptoriantagonisti) tai abataseptin (CD28-modulaattori) ja toisen TNF:n estäjän, etanerseptin, samanaikaisen käytön yhteydessä, eikä hoidosta havaittu olevan lisähyötyä pelkällä TNF:n estäjällä annettuun hoitoon nähden. Muun TNF:n estäjän ja joko abataseptin tai anakinran yhdistelmäkäytön yhteydessä havaittujen haittavaikutusten luonteen vuoksi myös anakinran tai abataseptin ja muiden TNF:n estäjien käytöstä yhdistelmänä voi aiheutua samankaltaisia haittoja. Tämän vuoksi sertolitsumabipegolin käyttöä yhdistelmänä anakinran tai abataseptin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Leikkaukset
Kirurgisten toimenpiteiden turvallisuudesta Cimzia-hoitoa saaville potilaille on vähän kokemusta. Jos potilaalle suunnitellaan kirurgista toimenpidettä, sertolitsumabipegolin 14 vuorokauden pituinen puoliintumisaika on otettava huomioon. Jos potilaalle on tehtävä leikkaus Cimzia-hoidon aikana, infektioiden ilmaantumista on seurattava tarkoin ja ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

Aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (aPTT) määritys
Cimzia-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu häiriöitä tiettyjen veren hyytymistä mittaavien kokeiden yhteydessä. Cimzia saattaa aiheuttaa virheellisiä suurentuneita aPTT-tuloksia potilailla, joilla ei ole hyytymishäiriöitä. Tällaisia vaikutuksia on havaittu seuraavien kokeiden yhteydessä: Diagnostica Stagon testit PTT-Lupus Anticoagulant (LA) test ja Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) Automate tests sekä Instrumentation Laboratoriesin testit HemosIL APTT-SP liquid ja HemosIL lyophilized silica test. Hoito saattaa vaikuttaa myös muihin aPTT-määrityksiin. Ei ole näyttöä siitä, että Cimzia-hoito vaikuttaisi veren hyytymiseen *in vivo*. Kun potilas on saanut Cimzia-hoitoa, veren hyytymiskokeiden poikkeavien tulosten tulkintaan on kiinnitettävä erityistä huomiota. Trombiiniajan (TT) ja protrombiiniajan (PT) määrityksiin kohdistuvia häiriöitä ei ole havaittu.

Iäkkäät potilaat
Kliinisissä tutkimuksissa infektioiden esiintymistiheys näytti olevan suurempi $\geq$ 65-vuotiailla kuin nuoremmilla, mutta kokemusta iän vaikutuksesta on vähän. Iäkkäiden potilaiden hoidossa on oltava varovainen, ja infektioiden ilmaantumiseen on kiinnitettävä erityistä huomiota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen hoito metotreksaatin, kortikosteroidien, ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAIDit) ja kipulääkkeiden kanssa ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella näyttänyt vaikuttavan sertolitsumabipegolin farmakokineettisiin ominaisuuksiin.

Sertolitsumabipegolin ja anakinran tai abataseptin käyttöä yhdistelmänä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Cimzian ja metotreksaatin samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi metotreksaatin farmakokinetiikkaan. Tutkimusten välisessä vertailussa sertolitsumabipegolin farmakokinetiikka vaikutti olevan samankaltainen kuin terveillä tutkimushenkilöillä oli aiemmin havaittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset
Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava riittävää ehkäisyä. Raskautta suunnitteleville naisille voidaan Cimzia-valmisteen eliminaationopeuden vuoksi harkita ehkäisyn jatkamista 5 kuukauden ajan viimeisen Cimzia-annoksen antamisen jälkeen, mutta naisen hoidontarve on myös otettava huomioon (ks. alla).

Raskaus
Prospektiivisesti kerätyt tiedot yli 1 300:sta Cimzia-valmisteelle altistuneesta raskaudesta (yli 1 000 ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana altistunutta raskautta), joista raskauden lopputulos on tiedossa, eivät viittaa siihen, että Cimzia aiheuttaisi epämuodostumia. Lisätietoa kerätään parhaillaan, sillä saatavilla oleva kliininen kokemus on vielä liian vähäistä, jotta voitaisiin päätellä, ettei Cimzia-valmisteen raskaudenaikaiseen käyttöön liity lisääntynyttä riskiä.

Eläinkokeet jyrsijän (rotan) TNF-α:n estäjällä eivät tuoneet esiin näyttöä hedelmällisyyden heikkenemisestä eivätkä sikiölle aiheutuvasta haitasta. Tutkimukset ovat kuitenkin olleet riittämättömiä ihmisen reproduktiivisen toksisuuden kannalta (ks. kohta 5.3). Raskauden aikana annettu Cimzia saattaa vaikuttaa vastasyntyneen normaaliin immuunivasteeseen TNF-α:n estymisen vuoksi.
Cimzia-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on kliinisesti välttämätöntä.

Non-kliiniset tutkimukset viittaavat lievään tai merkityksettömään sertolitsumabipegolin homologisen Fab-fragmentin siirtymiseen istukan kautta (ei Fc-alue) (ks. kohta 5.3).

Kliinisessä tutkimuksessa 16:tta raskaana olevaa naista hoidettiin sertolitsumabipegolilla (200 mg joka toinen viikko tai 400 mg joka neljäs viikko). Syntymän yhteydessä 14 imeväiseltä mitatut sertolitsumabipegolipitoisuudet plasmassa olivat 13 näytteessä alle määritysrajan (Below the Limit of Quantification, BLQ); yhdessä näytteessä pitoisuus oli 0,042 mikrog/ml, ja lapsen ja äidin plasman suhde oli syntymähetkellä 0,09 %. Viikolla 4 ja viikolla 8 kaikkien imeväisten pitoisuudet olivat alle määritysrajan. Pienten sertolitsumabipegolipitoisuuksien kliinistä merkitystä imeväisille ei tunneta. Vastasyntyneille, jotka ovat altistuneet sertolitsumabipegolille kohdussa, ei suositella annettavaksi eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita (esim. BCG-rokote) vähintään 5 kuukauteen äidin viimeisen raskauden aikana saaman Cimzia-annoksen jälkeen, paitsi jos rokotuksen hyödyt ovat selvästi suuremmat kuin teoreettinen riski, joka aiheutuu elävää tai heikennettyä elävää taudinaiheuttajaa sisältävän rokotteen antamisesta näille imeväisille.

Imetys
Cimzia-hoitoa saaneilla 17 imettävällä naisella tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa osoitettiin, että sertolitsumabipegolin siirtyminen plasmasta rintamaitoon on minimaalista. Äidin sertolitsumabipegoliannoksesta 24 tunnin aikana imeväiseen kulkeutuneeksi prosenttiosuudeksi arvioitiin 0,04–0,30 %. Sertolitsumabipegoli on lisäksi proteiini, joka suun kautta otettuna hajoaa maha-suolikanavassa, joten absoluuttinen biologinen hyötyosuus rintaruokituilla imeväisillä on oletettavasti hyvin pieni.

Näin ollen Cimziaa voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys
Urospuolisilla jyrsijöillä on havaittu vaikutuksia siittiöiden liikkuvuutta osoittavissa mittareissa ja siittiömäärän vähenemistä, mutta ei ilmeisiä vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

Kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin sertolitsumabipegolin vaikutusta siemennesteen laatuparametreihin. 20 tervettä miestä satunnaistettiin saamaan ihonalaisesti joko 400 mg:n kerta-annos sertolitsumabipegolia tai lumelääkettä. 14 viikon seurannan aikana ei sertolitsumabipegolilla todettu vaikutusta siemennesteen laatuparametreihin verrattuna lumelääkkeeseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Cimzia saattaa vaikuttaa vähäisessä määrin ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Huimausta (kiertohuimaus, näköhäiriöt ja väsymys mukaan lukien) saattaa esiintyä Cimzian annon jälkeen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Nivelreuma
Cimziaa tutkittiin kontrolloiduissa ja avoimissa
tutkimuksissa 4 049 nivelreumapotilaalla 92 kuukauden ajan.

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa Cimzia-hoitoa saaneiden potilaiden altistuksen kesto oli noin nelinkertainen lumeryhmään verrattuna. Tämä ero altistuksessa johtuu pääasiassa siitä, että lumelääkettä saaneet potilaat keskeyttivät todennäköisemmin tutkimukseen osallistumisensa aikaisin. Lisäksi tutkimuksissa RA-I ja RA-II potilaiden, joilla ei esiintynyt vastetta viikolla 16, oli keskeytettävä tutkimukseen osallistuminen, ja suurin osa näistä potilaista sai lumelääkettä.

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeyttäneiden potilaiden osuus oli kontrolloitujen tutkimusten aikana 4,4 % Cimzia-hoitoa saaneista ja 2,7 % lumehoitoa saaneista.

Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset kuuluivat Infektiot-ryhmään, ja niitä raportoitiin 14,4 %:lla Cimzia-hoitoa saaneista ja 8,0 %:lla lumehoitoa saaneista, Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat -ryhmään, joissa niitä raportoitiin 8,8 %:lla Cimzia-hoitoa saaneista ja 7,4 %:lla lumehoitoa saaneista tai Iho ja ihonalainen kudos -ryhmään, joissa niitä raportoitiin 7,0 %:lla Cimzia-hoitoa saaneista ja 2,4 %:lla lumehoitoa saaneista.

Aksiaalinen spondylartriitti
Cimziaa tutkittiin aluksi 325:llä aktiivista aksiaalista spondylartriittia (mukaan lukien selkärankareuma ja röngennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti) sairastaneella potilaalla pisimmillään 4 vuoden ajan kliinisessä AS001-tutkimuksessa, jossa 24 viikon lumekontrolloitua vaihetta seurasi annoksen suhteen sokkoutettu 24 viikon jakso ja 156 viikon avoin hoitojakso. Tämän jälkeen Cimziaa on tutkittu myös 317 potilaalla, jolla oli röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti, lumekontrolloidussa tutkimuksessa 52 viikon ajan (AS0006). Cimziaa on tutkittu myös aksiaalista spondylartriittia (mukaan lukien selkärankareuma ja röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti) sairastavilla potilailla kliinisessä tutkimuksessa enintään 96 viikon ajan. Tässä tutkimuksessa 48 viikon avointa sisäänottovaihetta (N = 736) seurasi 48 viikon lumekontrolloitu vaihe (N = 313) niiden potilaiden osalta, joiden remissio oli säilynyt (C-OPTIMISE). Cimziaa tutkittiin myös 96 viikon pituisessa avoimessa tutkimuksessa 89:llä aksiaalista spondylartriittia sairastavalla potilaalla, joilla oli aiemmin ollut dokumentoituja anteriorisen uveiitin pahenemisvaiheita. Kaikissa neljässä tutkimuksessa Cimzian turvallisuusprofiili näillä potilailla oli yhdenmukainen nivelreuman hoidossa todetun turvallisuusprofiilin ja aiempien Cimzia-kokemusten kanssa.

Nivelpsoriaasi
Cimziaa on tutkittu 409:llä nivelpsoriaasia sairastaneella potilaalla pisimmillään 4 vuoden ajan kliinisessä PsA001-tutkimuksessa, jossa 24 viikon lumekontrolloitua vaihetta seurasi annoksen suhteen sokkoutettu 24 viikon jakso ja 168 viikon avoin hoitojakso. Cimzian turvallisuusprofiili nivelpsoriaasin hoidossa oli yhdenmukainen nivelreuman hoidossa todetun turvallisuusprofiilin ja aiempien Cimzia-kokemusten kanssa.

Läiskäpsoriaasi
Cimzia-valmistetta on tutkittu 1 112 psoriaasipotilaalla kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa enintään kolmen vuoden ajan. Vaiheen III ohjelmassa aloitus- ja ylläpitovaiheita seurasi 96 viikon avoin hoitojakso (ks. kohta 5.1). Cimzia-valmisteen pitkän aikavälin turvallisuusprofiili annostuksilla 400 mg ja 200 mg kahden viikon välein oli yleisesti ottaen samankaltainen ja yhdenmukainen aiempien Cimzia-kokemusten kanssa.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa viikon 16 loppuun mennessä vakavia haittatapahtumia saaneita potilaita oli Cimzia-ryhmässä 3,5 % ja lumelääkeryhmässä 3,7 %.
Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtumien vuoksi hoidon keskeyttäneitä potilaita oli Cimzia-ryhmässä 1,5 % ja lumelääkeryhmässä 1,4 %.

Viikon 16 mennessä ilmoitetut yleisimmät haittavaikutukset kuuluivat elinjärjestelmäluokkaan Infektiot, ja niitä ilmoitettiin 6,1 %:lla Cimzia-potilaista ja 7 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Yleisoireita ja antopaikassa todettavia haittoja ilmoitettiin 4,1 %:lla Cimzia-potilaista ja 2,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista, ihon ja ihonalaisen kudoksen häiriöitä ilmoitettiin 3,5 %:lla Cimzia-potilaista ja 2,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, jotka perustuvat ensisijaisesti kokemuksiin lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista ja valmisteen markkinoilletulon jälkeisiin tapauksiin, jotka ainakin mahdollisesti liittyivät Cimzia-hoitoon, on lueteltu seuraavassa taulukossa 1 esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokan mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥1/10), yleinen (≥1/100, <1/10), melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100), harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000), hyvin harvinainen (<1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Haittavaikutukset kliinisissä lääketutkimuksissa ja valmisteen markkinoilletulon jälkeen

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot	Yleinen	bakteeri-infektiot (märkäpesäkkeet mukaan lukien), virusinfektiot (herpes zoster, papilloomavirus, influenssa mukaan lukien)
	Melko harvinainen	sepsis (usean elimen toimintahäiriöt, septinen sokki mukaan lukien), tuberkuloosi (miliaari-, hajapesäkkeinen ja ekstrapulmonaalinen tuberkuloosi mukaan lukien), sieni-infektiot (opportunisti-infektiot mukaan lukien)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Melko harvinainen	veren ja imukudoksen syövät (lymfooma ja leukemia mukaan lukien), elinten kiinteät kasvaimet, ei-melanooma ihosyöpä, syövän esiasteet (suun leukoplakia, melanosyyttiluomi mukaan lukien), hyvänlaatuiset kasvaimet ja kystat (ihon papillooma mukaan lukien)
	Harvinainen	ruoansulatuselimistön kasvaimet, melanooma
	Tuntematon	merkelinsolukarsinooma*, Kaposin sarkooma

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Yleinen	eosinofiiliset häiriöt, leukopenia (neutropenia, lymfopenia mukaan lukien)
	Melko harvinainen	anemia, lymfadenopatia, trombosytopenia, trombosytoosi
	Harvinainen	pansytopenia, suurentunut perna, erytrosytoosi, veren valkosolujen morfologiset poikkeavuudet
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	suonitulehdukset, lupus erythematosus, lääkeaineyliherkkyys (anafylaktinen sokki mukaan lukien), allergiset häiriöt, autovasta-ainepositiivisuus
	Harvinainen	angioneuroottinen edeema, sarkoidoosi, seerumitauti, ihonalaisen rasvakerroksen tulehdus (erythema nodosum mukaan lukien), dermatomyosiitin oireiden paheneminen**
Umpieritys	Harvinainen	kilpirauhashäiriöt
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	elektrolyyttitasapainon häiriöt, dyslipidemia, ruokahalun häiriöt, painon muutos
	Harvinainen	hemosideroosi
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	ahdistuneisuus ja mielialahäiriöt (näihin liittyvät oireet mukaan lukien)
	Harvinainen	itsemurhayritys, delirium, mielenterveyshäiriö
Hermosto	Yleinen	päänsärky (migreeni mukaan lukien), aistien poikkeavuudet
	Melko harvinainen	perifeeriset neuropatiat, heitehuimaus, vapina
	Harvinainen	kouristuskohtaukset, aivohermotulehdus, koordinaatiokyvyn tai tasapainon heikkeneminen
	Tuntematon	multippeliskleroosi*, Guillain-Barrén oireyhtymä*
Silmät	Melko harvinainen	näköhäiriöt (näkökyvyn heikkeneminen mukaan lukien), silmän ja silmäluomen tulehdus, kyynelerityksen häiriö
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	tinnitus, kiertohuimaus (vertigo)
Sydän	Melko harvinainen	sydänlihassairaudet (sydämen vajaatoiminta mukaan lukien), iskeemiset sepelvaltimosairaudet, sydämen rytmihäiriöt (eteisvärinä mukaan lukien), sydämentykytys
	Harvinainen	sydänpussitulehdus, eteis-kammiokatkos
Verisuonisto	Yleinen	hypertensio
	Melko harvinainen	verenvuoto (mistä tahansa kohdasta), hyperkoagulaatio (laskimotukkotulehdus, keuhkoembolia mukaan lukien), pyörtyminen, edeema (perifeerinen, kasvojen edeema mukaan lukien), ekkymoosit (hematooma, petekiat mukaan lukien)
	Harvinainen	aivoverenkiertohäiriö, arterioskleroosi, Raynaud'n oireyhtymä, livedo reticularis, telangiektasia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	astma ja siihen liittyvät oireet, pleuraeffuusio ja sen oireet, hengitystiekongestio ja -tulehdus, yskä
	Harvinainen	interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkotulehdus

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	pahoinvointi
	Melko harvinainen	askites, ruoansulatuselimistön haavauma ja perforaatio, maha-suolikanavan tulehdus (missä tahansa kohdassa), suutulehdus, ruoansulatushäiriöt, vatsan pingottuneisuus, suun ja nielun kuivuus
	Harvinainen	nielemiskipu, hypermotiliteetti
Maksa ja sappi	Yleinen	hepatiitti (suurentuneet maksaentsyymiarvot mukaan lukien)
	Melko harvinainen	maksasairaus (kirroosi mukaan lukien), kolestaasi, suurentuneet veren bilirubiiniarvot
	Harvinainen	kolelitiaasi
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	ihottuma
	Melko harvinainen	alopesia, psoriaasin (myös palmoplantaaripustuloosin) ja siihen liittyvien sairauksien ilmeneminen tai paheneminen, dermatiitti ja ekseema, hikirauhasten häiriöt, ihon haavaumat, valoherkkyys, akne, ihon värimuutos, ihon kuivuus, kynsien ja kynsipedin häiriöt
	Harvinainen	ihon hilseily ja kesiminen, rakkulaiset sairaudet, hiusten koostumuksen häiriöt, Stevens-Johnsonin oireyhtymä**, erythema multiforme**, jäkälää muistuttavat reaktiot
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	lihasten häiriöt, suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	munuaisten vajaatoiminta, verivirtsaisuus, virtsarakon ja virtsaputken oireet
	Harvinainen	munuaissairaus (nefriitti mukaan lukien)
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	kuukautiskierron ja kuukautisvuodon häiriöt (kuukautisten puuttuminen mukaan lukien), rintojen häiriöt
	Harvinainen	sukupuolitoimintojen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	kuume, kipu (missä tahansa kohdassa), voimattomuus, kutina (missä tahansa kohdassa), pistoskohdan reaktiot
	Melko harvinainen	vilunväristykset, influenssankaltainen sairaus, muuttunut käsitys ruumiinlämmöstä, yöhikoilu, flush-oire
	Harvinainen	fistelit (missä tahansa)
Tutkimukset	Melko harvinainen	suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus, pidentynyt koagulaatioaika
	Harvinainen	suurentunut veren virtsahappopitoisuus
Vammat ja myrkytykset	Melko harvinainen	ihovauriot, paranemisen heikkeneminen

*Nämä haitat ovat liittyneet TNF:n estäjien lääkeryhmään, mutta esiintyvyyttä sertolitsumabipegolihoidon yhteydessä ei tiedetä.
**Nämä haitat ovat liittyneet TNF:n estäjien lääkeryhmään.

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on havaittu melko harvoin käytettäessä Cimzia-valmistetta muihin käyttöaiheisiin: ruoansulatuselimistön ahtaumat ja tukkeumat, yleisen terveydentilan heikkeneminen, keskenmeno ja atsoospermia.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot
Uusien infektioiden ilmaantuvuusaste nivelreumapotilaille oli lumekontrolloiduissa kliinisissä lääketutkimuksissa 1,03 tapausta potilasvuotta kohden kaikilla Cimzia-hoitoa saaneilla potilailla ja 0,92 tapausta potilasvuotta kohden lumehoitoa saaneilla. Infektiot olivat pääasiassa ylempien hengitysteiden infektioita, virtsatieinfektioita, alempien hengitysteiden infektioita ja herpes-infektioita (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Lumekontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa uusia vakavia infektioita esiintyi useammin Cimzia-hoitoa saaneissa ryhmissä (0,07 tapausta potilasvuotta kohden kaikkien annostusten yhteydessä) kuin lumelääkettä saaneilla (0,02 tapausta potilasvuotta kohden). Yleisimmät vakavat infektiot olivat keuhkokuume, tuberkuloosi-infektiot. Vakavia infektioita olivat myös invasiiviset opportunisti-infektiot (esim. pneumokystoosi, sieniesofagiitti, nokardioosi ja disseminoitunut vyöruusu). Infektioriskin suurentumisesta ei ole näyttöä altistuksen jatkuessa (ks. kohta 4.4).

Uusien infektiotapausten ilmaantuvuus lumekontrolloiduissa kliinisissä psoriaasitutkimuksissa oli 1,37 potilasvuotta kohden kaikilla Cimzia-hoidetuilla potilailla ja 1,59 potilasvuotta kohden lumelääkettä saaneilla potilailla. Infektiot olivat pääasiassa ylempien hengitysteiden infektioita ja virusinfektioita (mukaan lukien herpesinfektiot). Vakavien infektioiden ilmaantuvuus Cimzia-hoitoa saaneilla potilailla oli 0,02 potilasvuotta kohden. Lumelääkepotilailla ei ilmoitettu vakavia infektioita. Infektioriskin suurentumisesta ei ole näyttöä altistuksen jatkuessa.

Pahanlaatuiset kasvaimet ja lymfoproliferatiiviset sairaudet
Nivelreumapotilailla tehdyissä kliinisissä Cimzia-tutkimuksissa, joissa hoitoa sai yhteensä 4 049 potilasta (vastaa 9 277 potilasvuotta), havaittiin ei-melanooma ihosyöpää lukuun ottamatta 121 pahanlaatuista kasvainta, joista viisi oli lymfoomia. Lymfoomatapausten esiintymistiheys oli 0,05 tapausta 100 potilasvuotta kohden ja melanooman esiintymistiheys oli 0,08 tapausta 100 potilasvuotta kohden Cimzia-valmisteella tehdyissä nivelreumaan liittyvissä kliinisissä lääketutkimuksissa (ks. kohta 4.4). Myös nivelpsoriaasia koskeneessa kliinisessä faasin III tutkimuksessa havaittiin yksi lymfoomatapaus.

Lukuun ottamatta ihosyöpätapauksia, jotka eivät ole melanoomaa, psoriaasia koskeneissa kliinisissä Cimzia-tutkimuksissa havaittiin 11 pahanlaatuista kasvainta, mukaan lukien yksi lymfoomatapaus. Tutkimuksissa annettiin hoitoa yhteensä 1 112 potilaalle, mikä vastaa 2 300:aa potilasvuotta.

Autoimmuniteetti
Nivelreuman pivotaalitutkimuksissa yhteensä 16,7 %:lle Cimzia-hoitoa saaneista, lähtötilanteessa tumavasta-ainenegatiivisista potilaista kehittyi positiivinen tumavasta-ainetiitteri verrattuna 12,0 %:iin lumeryhmän potilaista. Kaikkiaan 2,2 %:lle Cimzia-hoitoa saaneista, lähtötilanteessa anti-dsDNA -vasta-ainenegatiivisista potilaista kehittyi positiivinen anti-dsDNA-vasta-ainetiitteri verrattuna lumeryhmän 1,0 %:iin. Nivelreumapotilailla tehdyissä sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa kliinisissä seurantatutkimuksissa raportoitiin melko harvoin SLE-tyyppistä oireyhtymää. Muita immuunivälitteisiä sairauksia on raportoitu harvoin eikä syy-yhteyttä Cimzia-hoitoon tiedetä. Pitkäaikaisen Cimzia-hoidon vaikutusta autoimmuunisairauksien kehittymiseen ei tiedetä.

Pistoskohdan reaktiot
Lumekontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa 5,8 %:lle Cimzia-hoitoa saaneista potilaista kehittyi pistoskohdan reaktioita kuten punoitusta, kutinaa, hematooma, kipua, turvotusta tai mustelmia verrattuna 4,8 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. Pistoskohdan kipua esiintyi 1,5 %:lla Cimzia-hoitoa saaneista potilaista, mutta yksikään tapaus ei johtanut potilaan vetäytymiseen tutkimuksesta.

Kreatiinikinaasiarvon suureneminen
Kreatiinikinaasin (CK) arvo suureni yleensä useammin aksiaalista spondylartriittia sairastaneilla kuin nivelreumaa sairastaneilla. Esiintymistiheys suureni sekä lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla (2,8 %:lla aksiaalista spondylartriittia sairastaneista vs. 0,4 %:lla nivelreumaa sairastaneista) että Cimzialla hoidetuilla potilailla (4,7 %:lla aksiaalista spondylartriittia sairastaneista vs. 0,8 %:lla

nivelreumaa sairastaneista). CK-arvo suureni aksiaalista spondylartriittia koskeneessa tutkimuksessa enimmäkseen lievästi tai kohtalaisesti ja ohimenevästi. CK-arvon suurenemisen kliinistä merkitystä ei tiedetä, eikä hoitoa tarvinnut yhdessäkään tapauksessa lopettaa arvon suurenemisen vuoksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisten tutkimusten yhteydessä ei havaittu annosta rajoittavaa toksisuutta. Valmistetta on annettu toistuvina enintään 800 mg:n annoksina ihon alle ja toistuvina 20 mg/kg annoksina laskimoon. Yliannostuksen yhteydessä suositellaan potilaiden tilan tarkkaa seurantaa haittavaikutusten ja -tapahtumien varalta. Asianmukainen oireenmukainen hoito on aloitettava heti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, tuumorinekroositekijä alfan (TNF-α) estäjät, ATC-koodi: L04AB05

Vaikutusmekanismi

Cimzialla on suuri affiniteetti (K_D = 90 pM) ihmisen TNF-α:aan, johon se sitoutuu. TNF-α on keskeinen tulehdusta edistävä sytokiini ja sillä on keskeinen merkitys tulehdusprosessissa. Cimzia neutraloi selektiivisesti TNF-α:aa (ihmisen TNF-α:n estävä pitoisuus (IC_{90}) saatiin L929 hiiren fibrosarkooman sytotoksisuusmäärityksessä *in vitro* annoksella 4 ng/ml), mutta se ei neutraloi lymfotoksiini α:aa (TNF-β).

Cimzian osoitettiin neutraloivan annoksesta riippuvaisesti solukalvoon kiinnittynyttä ja liukoista ihmisen TNF-α:aa. Inkuboitaessa ihmisen monosyyttejä sertolitsumabipegolilla todettiin annoksesta riippuvainen lipopolysakkaridien indusoiman TNF-α:n ja IL-1β:n tuotannon estyminen.

Cimzia ei sisällä Fc-fragmenttia, jonka täydellinen vasta-aine tavallisesti sisältää, eikä se sen vuoksi sido komplementtia eikä aiheuta vasta-aineriippuvaista soluvälitteistä sytotoksisuutta *in vitro*. Se ei saa aikaan apoptoosia *in vitro* ihmisen ääreisveren monosyyteissä eikä lymfosyyteissä, eikä se saa myöskään aikaan neutrofiilien degranulaatiota.

Kliininen teho

Nivelreuma
Cimzian tehoa ja turvallisuutta on arvioitu kahdessa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa RA-I (RAPID 1) ja RA-II (RAPID 2) ≥ 18-vuotiailla aktiivista nivelreumaa sairastaneilla potilailla, joiden nivelreuma oli diagnosoitu American College of Rheumatology (ACR) -kriteerien mukaan. Jokaisella potilaalla oli ≥ 9 turvonnutta ja arkaa niveltä ja heillä oli ollut aktiivinen nivelreuma vähintään 6 kuukauden ajan ennen lähtötilannetta. Cimzia-valmistetta annettiin kummassakin tutkimuksessa ihon alle yhdessä suun kautta annettavan metotreksaatin kanssa vähintään 6 kuukauden ajan, jolloin annostus säilyi samana, eli vähintään 10 mg viikoittain, kahden kuukauden ajan. Cimzian käytöstä yhdistelmänä muiden taudinkulkua muuttavien reumalääkkeiden kanssa metotreksaattia lukuun ottamatta ei ole kokemusta.

Cimzian tehoa ja turvallisuutta on arvioitu satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa (C-EARLY) aktiivista nivelreumaa sairastaneilla

aikuispotilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet taudinkulkua muuttavia reumalääkkeitä. C-EARLY-tutkimukseen otetut potilaat olivat ≥ 18-vuotiaita, jokaisella oli ≥ 4 turvonnutta ja arkaa niveltä, ja keskivaikea tai vaikea aktiivinen ja etenevä nivelreuma piti olla diagnosoitu kuluneen vuoden sisällä (vuoden 2010 ACR / European League Against Rheumatism [EULAR] -luokituskriteerien mukaan). Potilaat olivat saaneet diagnoosin keskimäärin 2,9 kuukautta ennen lähtötilannetta, eivätkä he olleet saaneet taudinkulkua muuttavia reumalääkkeitä (eivät myöskään metotreksaattia). Hoito metotreksaatilla (10 mg/viikko) aloitettiin sekä Cimzia- että lumelääkeryhmässä viikosta 0 alkaen, sen annos titrattiin suurimpaan siedettyyn annokseen viikkoon 8 mennessä (sallittu annos viikkoa kohti oli vähintään 15 mg ja enintään 25 mg), ja hoitoa jatkettiin koko tutkimuksen ajan (keskimääräinen viikoittainen metotreksaattiannos oli viikon 8 jälkeen lumeryhmässä 22,3 mg ja Cimzia-ryhmässä 21,1 mg).

Taulukko 2 Kliinisen tutkimuksen kuvaus

Tutkimus-numero	Potilas-määrä	Aktiivilääkkeen annostus	Tutkimuksen tavoite
RA-I (52 viikkoa)	982	400 mg (viikoilla 0, 2, 4) + metotreksaatti 200 mg tai 400 mg 2 viikon välein + metotreksaatti	Oireiden ja löydösten hoidon arviointi ja rakenteellisten vaurioiden estäminen. Ensisijaiset päätetapahtumat: ACR 20 viikolla 24 ja mTSS:n muutos lähtötilanteesta viikolla 52
RA-II (24 viikkoa)	619	400 mg (viikoilla 0, 2, 4) + metotreksaatti 200 mg tai 400 mg 2 viikon välein + metotreksaatti	Oireiden ja löydösten hoidon arviointi ja rakenteellisten vaurioiden estäminen. Ensisijainen päätetapahtuma: ACR 20 viikolla 24.
C-EARLY (viikkoon 52 asti)	879	400 mg (viikoilla 0, 2, 4) + metotreksaatti 200 mg 2 viikon välein + metotreksaatti	Oireiden ja löydösten hoidon arviointi ja rakenteellisten vaurioiden estäminen potilailla, jotka eivät olleet saaneet taudinkulkua muuttavia reumalääkkeitä. Ensisijainen päätetapahtuma: potilaat (%), joilla saavutettu pitkäkestoinen remissio* viikolla 52

mTSS: modified Total Sharp Score
*Pitkäkestoinen remissio viikolla 52, määritelmä: DAS28 (ESR) < 2,6 sekä viikolla 40 että viikolla 52.

Oireet ja löydökset
Kliinisten tutkimusten RA-I ja RA-II tulokset on esitetty taulukossa 3. ACR-vaste 20 saavutettiin kummassakin kliinisessä tutkimuksessa tilastollisesti merkitsevästi yleisemmin viikosta 1 lähtien ja ACR-vaste 50 viikosta 2 lähtien lumeryhmään verrattuna. Vasteet säilyivät viikkoon 52 (RA-I) ja 24 (RA-II) saakka. RA-I-tutkimuksen alussa aktiivista hoitoa saamaan satunnaistetuista 783 potilaasta 508 oli tutkimuksessa mukana koko 52 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun jakson ajan ja jatkoi avoimessa jatkotutkimuksessa. Heistä 427 oli mukana avoimessa jatkotutkimuksessa sen koko 2 vuoden kestoajan, joten heidän kokonaisaltistusaikansa Cimzia-hoidolle oli 148 viikkoa. Tänä ajankohtana ACR-vaste 20 todettiin 91 %:lla potilaista. DAS28 (ESR) -indeksin pieneneminen lähtötilanteesta oli myös merkitsevästi suurempaa ($p < 0,001$) viikolla 52 (RA-I) ja viikolla 24 (RA-II) lumelääkkeeseen verrattuna, ja se säilyi 2 vuoden ajan RA-I-tutkimuksen avoimessa jatkotutkimuksessa.

Taulukko 3 ACR-vasteet kliinisissä tutkimuksissa RA-I ja RA-II

	Tutkimus RA-I Yhdistelmähoito metotreksaatin kanssa (24 ja 52 viikkoa)		**Tutkimus RA-II Yhdistelmähoito metotreksaatin kanssa (24 viikkoa)**	
Vaste	Lumelääke + metotreksaatti N = 199	Cimzia 200 mg + metotreksaatti kahden viikon välein N = 393	Lumelääke + metotreksaatti N = 127	Cimzia 200 mg + metotreksaatti kahden viikon välein N = 246
ACR 20 Viikko 24 Viikko 52	 14 % 13 %	 59 %** 53 %**	 9 % N/A	 57 %** N/A
ACR 50 Viikko 24 Viikko 52	 8 % 8 %	 37 %** 38 %**	 3 % N/A	 33 %** N/A
ACR 70 Viikko 24 Viikko 52	 3 % 4 %	 21 %** 21 %**	 1 % N/A	 16 %* N/A
Suurin kliininen vaste[a.]	1 %	13 %**		

Cimzia vs. lumelääke: * p ≤ 0,01, ** p < 0,001

[a.] Suurin kliininen vaste on määritelty vasteen ACR 70 saavuttamiseksi jokaisen arviointikerran yhteydessä koko 6 kuukauden mittaisen jakson ajan.

Waldin testin p-arvo on esitetty hoitojen vertailemiseksi logistisen regression avulla, jossa faktorit ovat hoito ja alue.

Prosentuaaliset vasteet, jotka perustuvat niiden potilaiden lukumäärään, joista tietoja on saatu (n) kyseiseen päätepisteeseen ja ajankohtaan, saattavat olla erilaiset kuin N.

C-EARLY-tutkimuksessa ensisijainen ja tärkein toissijainen päätetapahtuma saavutettiin. Tutkimuksen päätulokset on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4 C-EARLY-tutkimus: Potilaat (%), joilla pitkäkestoinen remissio ja pitkäkestoinen vähäinen tautiaktiivisuus saavutettu viikolla 52

Vaste	Lume + metotreksaatti N = 213	Cimzia 200 mg + metotreksaatti N = 655
Pitkäkestoinen remissio* (DAS28 [ESR] < 2,6 sekä viikolla 40 että viikolla 52)	15,0 %	28,9 %**
Pitkäkestoinen vähäinen tautiaktiivisuus (DAS28 [ESR] ≤ 3,2 sekä viikolla 40 että viikolla 52)	28,6 %	43,8 %**

*C-EARLY-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma (viikkoon 52 asti)
Koko analyysijoukko, puuttuvat tiedot korvattiin non-responder imputation (NRI) -menetelmällä.
**Cimzia + metotreksaatti vs. lumelääke + metotreksaatti: p < 0,001
p-arvo on arvioitu logistisella regressiomallilla, jossa faktoreina olivat hoitoryhmä, alue ja aika nivelreuman diagnoosista lähtötilanteeseen (≤ 4 kk vs. > 4 kk)

DAS28 (ESR) -indeksi pieneni lähtötilanteesta enemmän Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmää saaneilla potilailla kuin lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmää saaneilla potilailla jo viikosta 2 alkaen aina viikon 52 loppuun asti (p < 0,001 jokaisella käynnillä). Käynneillä tehdyt arviot remissiosta (DAS28 [ESR] < 2,6), tautiaktiivisuuden vähäisyydestä (DAS28 [ESR] ≤ 3,2) sekä ACR50- ja ACR70-vasteesta osoittivat, että Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmä tuotti nopeamman

ja suuremman vasteen kuin lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmä. Nämä tulokset säilyivät 52 hoitoviikon ajan tutkittavilla, jotka eivät olleet saaneet taudinkulkua muuttavia reumalääkkeitä.

Radiografinen vaste
Tutkimuksessa RA-I rakenteellisia nivelvaurioita arvioitiin röntgenkuvin ja ne ilmaistiin mTSS:n ja sen osa-alueiden, eroosiopisteiden ja nivelraon ahtautumista (joint space narrowing, JSN) kuvaavien pisteiden muutoksena viikolla 52 lähtötilanteeseen verrattuna. Cimzia-hoitoa saaneessa ryhmässä esiintyi lumeryhmään verrattuna huomattavasti vähemmän röntgenkuvin todettavaa etenemistä viikolla 24 ja viikolla 52 (ks. taulukko 5). Lumeryhmässä 52 %:lla potilaista ei esiintynyt röntgenkuvin todettavaa etenemistä (mTSS ≤ 0,0) viikolla 52 verrattuna 69 %:iin 200 mg:n Cimzia-annoksia saaneessa ryhmässä.

Taulukko 5 Muutokset 12 kuukauden aikana tutkimuksessa RA-I

	Lumelääke + metotreksaatti N = 199 Keskiarvo (keskihajonta)	Cimzia 200 mg + metotreksaatti N = 393 Keskiarvo (keskihajonta)	Cimzia 200 mg + metotreksaatti – lumelääke + metotreksaatti Keskimääräinen ero
mTSS			
Viikko 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	−2,4
Eroosiopisteet			
Viikko 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	−1,4
JSN-pisteet			
Viikko 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	−1,0

p-arvot olivat < 0,001 sekä mTSS:n että eroosiopisteiden osalta ja ≤ 0,01 JSN-pisteiden osalta. ANCOVA perustui kunkin mittaustuloksen osalta järjestykseen asetettuihin (ordinary scale) muutoksiin lähtötilanteesta siten, että faktoreina olivat alue ja hoitoryhmä, ja kovariaattina mittaustuloksen järjestysluku lähtötilanteessa.

RA-I-tutkimuksen alussa aktiivista hoitoa saamaan satunnaistetuista 783 potilaasta 508 oli tutkimuksessa mukana koko 52 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun jakson ajan ja jatkoi avoimessa jatkotutkimuksessa. Rakenteellisten vaurioiden etenemisen osoitettiin estyneen pitkäkestoisesti 449 potilaalla siinä potilasjoukossa, jotka saivat Cimzia-hoitoa vähintään 2 vuoden ajan (RA-I ja avoin jatkotutkimus) ja joista oli kahden vuoden päättyessä arvioitavissa olevaa tietoa.

C-EARLY-tutkimuksessa Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmä esti röntgenkuvin todettavan taudin etenemisen verrattuna lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmään viikolla 52 (ks. taulukko 6). Röntgenkuvin todettavaa taudin etenemistä ei todettu viikolla 52 lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmää saaneista potilaista 49,7 %:lla (mTSS-muutos ≤ 0,5) verrattuna 70,3 %:iin Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmää saaneista (p < 0,001).

Taulukko 6 Röntgenkuvissa todettu muutos C-EARLY-tutkimuksen viikolla 52

	Lumelääke + metotreksaatti N = 163 Keskiarvo (keskihajonta)	**Cimzia 200 mg + metotreksaatti** N = 528 Keskiarvo (keskihajonta)	**Cimzia 200 mg + metotreksaatti – Lumelääke + metotreksaatti** Ero*
mTSS Viikko 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	−0,978 (−1,005 – −0,500)
Eroosiopisteet Viikko 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	−0,500 (−0,508 – −0,366)
JSN-pisteet Viikko 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000 – 0,000)

Tutkittavat, joiden röntgenkuvat arvioitiin, lineaarinen ekstrapolaatio.
*Muutosta kuvaava Hodges-Lehmannin piste-estimointi (point estimate of shift) ja 95 %:n asymptomaattinen (Moses) luottamusväli.
**Cimzia + metotreksaatti vs. lumelääke + metotreksaatti, p < 0,001. p-arvo on arvioitu ANCOVA-mallilla, jossa faktorit olivat hoitoryhmä, alue, aika nivelreuman diagnoosista lähtötilanteeseen (≤ 4 kk vs. > 4 kk) ja kovariaattina lähtötilanne.

Vaste fyysiseen toimintakykyyn ja terveyteen liittyvä hoitotulos
Tutkimuksissa RA-I ja RA-II Cimzia-hoitoa saaneet potilaat raportoivat merkittävää parantumista lumelääkkeeseen nähden arvioitaessa fyysistä toimintakykyä Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) -kyselyllä sekä väsymystä (uupuneisuutta) Fatigue Assessment Scale (FAS) -pisteytyksellä viikosta 1 lähtien tutkimusten loppuun saakka. Cimzia-hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin kummassakin kliinisessä tutkimuksessa merkitsevästi suurempaa paranemista SF-36-asteikon fyysisen ja mielenterveysosion yhteenvetopisteiden ja kaikkien osioiden pisteiden osalta. Fyysisen toimintakyvyn ja HRQoL-pisteiden paraneminen säilyi RA-I-tutkimuksen koko kahden vuoden mittaisen avoimen jatkotutkimuksen ajan. Cimzia-hoitoa saaneet potilaat raportoivat tilastollisesti merkitsevää paranemista lumelääkkeeseen verrattuna Work Productivity Survey -kyselyllä arvioituna.

C-EARLY-tutkimuksessa Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmää saaneet potilaat raportoivat merkittävää parantumista viikolla 52 verrattuna lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmää saaneisiin potilaisiin (-48,5 vs -44,0 [pienimmän neliösumman keskiarvo, p < 0,05]) arvioitaessa kipua Patient Assessment of Arthritis Pain (PAAP) -kyselyllä.

Kliininen DoseFlex-tutkimus
Kahden Cimzia-annostuksen (200 mg kahden viikon välein ja 400 mg neljän viikon välein) tehoa ja turvallisuutta on verrattu lumelääkkeeseen kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa, jossa oli ensin 18 viikon avoin esivaihe (run-in) ja sitten 16 viikon satunnaistettu ja lumekontrolloitu vaihe. Tutkimukseen osallistuneilla aikuispotilailla oli ACR-kriteerien mukaan diagnosoitu aktiivinen nivelreuma, jonka vaste metotreksaattihoitoon ei ollut riittävä.

Potilaat saivat aloitusannoksena 400 mg Cimziaa viikoilla 0, 2 ja 4 ja tämän jälkeen 200 mg Cimziaa kahden viikon välein tutkimuksen avoimessa aloitusvaiheessa. Viikolla 16 hoitoon vastanneet (ACR 20 -vaste saavutettu) satunnaistettiin viikolla 18 saamaan joko 200 mg Cimziaa kahden viikon välein, 400 mg Cimziaa neljän viikon välein tai lumelääkettä yhdessä metotreksaatin kanssa vielä 16 viikon ajan (tutkimuksen kokonaiskesto 34 viikkoa). Nämä kolme hoitoryhmää olivat kliinisen vasteen suhteen hyvin tasapainossa aktiivisen esivaiheen jälkeen (ACR 20: 83–84 % viikolla 18).

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli ACR 20 -vasteen saavuttaneiden osuus viikolla 34. Viikon 34 tulokset on esitetty taulukossa 7. Molemmilla Cimzia-annostuksilla saavutettiin pitkäkestoinen kliininen vaste, joka oli lumelääkkeeseen verrattuna tilastollisesti merkitsevä viikolla 34. ACR 20 -päätetapahtuman saavuttivat sekä 200 mg Cimziaa kahden viikon välein saaneet että 400 mg Cimziaa neljän viikon välein saaneet.

Taulukko 7 ACR-vaste kliinisessä DoseFlex-tutkimuksessa viikolla 34

Hoitoviikot 0–16	**Cimzia 400 mg + metotreksaatti viikoilla 0, 2 and 4, sitten Cimzia 200 mg + metotreksaatti kahden viikon välein**		
Satunnaistettu kaksoissokkohoito viikoilla 18–34	**Lumelääke + metotreksaatti** **N = 69**	**Cimzia 200 mg + metotreksaatti kahden viikon välein** **N = 70**	**Cimzia 400 mg + metotreksaatti neljän viikon välein** **N = 69**
ACR 20 p-arvo*	45 % N/A	67 % 0,009	65 % 0,017
ACR 50 p-arvo*	30 % N/A	50 % 0,020	52 % 0,010
ACR 70 p-arvo*	16 % N/A	30 % 0,052	38 % 0,005

N/A: ei saatavana.
*Waldin testin p-arvot on arvioitu hoitojen (Cimzia 200 mg vs. lumelääke ja Cimzia 400 mg vs. lumelääke) vertailemiseksi logistisen regressiomallin avulla, jossa on hoitoon liittyviä faktoreja.

Aksiaalinen spondylartriitti (röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin ja selkärankareuman osajoukot)

AS001

Cimzian tehoa ja turvallisuutta on arvioitu yhdessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (AS001) 325:llä ≥ 18-vuotiaalla potilaalla, joiden aikuisiällä alkanut aktiivinen aksiaalinen spondylartriitti oli kestänyt vähintään 3 kuukautta aksiaalisen spondylartriitin ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) -luokittelukriteerien mukaan. Osalla näistä aksiaalista spondylartriittia sairastaneista potilaista näkyi röntgenkuvissa selkärankareuman (eli röntgenpositiivisen aksiaalisen spondylartriitin) muutoksia, osalla ei (röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti). BASDAI-indeksillä (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) määriteltynä sairaus oli aktiivinen (indeksi ≥ 4), rankakivun vaikeusaste oli ≥ 4 numeroasteikolla 0–10 ja CRP-arvo oli suurentunut tai magneettikuvissa näkyi tutkimushetkellä näyttöä sakroiliitista. Tutkimukseen otettiin vain potilaita, joilla vähintään yksi NSAID-hoitokokeilu oli epäonnistunut potilaan intoleranssin tai riittämättömän hoitovasteen vuoksi. Potilaista yhteensä 16 % oli altistunut aiemmin TNF:n estäjälle. Potilaat saivat joko 400 mg Cimziaa aloitusannoksena viikoilla 0, 2 ja 4 (kummassakin hoitoryhmässä) tai lumelääkettä ja sen jälkeen joko 200 mg Cimziaa kahden viikon välein, 400 mg Cimziaa neljän viikon välein tai lumelääkettä. Potilaista 87,7 % sai samanaikaisesti NSAID-hoitoa. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli ASAS20-vasteen saaneiden osuus viikolla 12. Tutkimuksessa 24 viikon kaksoissokkoutettua ja lumekontrolloitua hoitojaksoa seurasi annoksen suhteen sokkoutettu 24 viikon hoitojakso ja 156 viikon avoin hoitojakso. Tutkimus kesti pisimmillään 204 viikkoa. Kaikki potilaat saivat Cimziaa sekä annoksen suhteen sokkoutetun että avoimen seurantajakson aikana. Yhteensä 199 potilasta (61,2 % satunnaistetuista potilaista) pysyi mukana tutkimuksessa viikon 204 loppuun asti.

Keskeiset hoidon tehoa koskevat tulokset
Kliinisessä AS001-tutkimuksessa ASAS20-vaste saavutettiin viikolla 12 58 %:lla potilaista, jotka saivat Cimziaa 200 mg kahden viikon välein, ja 64 %:lla potilaista, jotka saivat Cimziaa 400 mg neljän viikon välein verrattuna 38 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista ($p < 0,01$). Koko tutkimusjoukossa ASAS20-vasteen saavuttaneiden prosenttiosuus oli jokaisella tutkimuskäynnillä viikosta 1 viikon 24 loppuun saakka kliinisesti merkityksellinen ja merkitsevästi lumeryhmää suurempi ($p \leq 0,001$ joka käynnillä) niissä kahdessa ryhmässä, joista toinen sai Cimziaa 200 mg kahden viikon välein ja toinen 400 mg neljän viikon välein. Viikoilla 12 ja 24 ASAS40-vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus oli suurempi Cimzia-hoitoryhmissä kuin lumelääkeryhmässä. Saavutetut tulokset olivat samankaltaisia sekä selkärankareumaa että röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia sairastaneiden alaryhmissä. Naispotilailla ASAS20-vaste ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeestä ennen kuin viikon 12 jälkeen.

ASAS 5/6 -vaste, osittainen remissio ja BASDAI-50-vaste paranivat tilastollisesti merkitsevästi viikoilla 12 ja 24, ja nämä tulokset säilyivät viikkoon 48 asti sekä koko tutkimusjoukossa että alaryhmissä. Kliinisestä AS001-tutkimuksesta saadut keskeiset hoidon tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 8.

Kaikkien edellä mainittujen keskeisten hoidon tehoa koskevien tulosten paraneminen säilyi tutkimuksessa mukana pysyneillä potilailla viikon 204 loppuun asti sekä koko tutkimusjoukossa että alaryhmissä.

Taulukko 8 Kliinisestä AS001-tutkimuksesta saadut keskeiset hoidon tehoa koskevat tulokset (potilaiden prosenttiosuudet)

Parametrit	**Selkärankareuma**		**Röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti**		**Aksiaalinen spondylartriitti Koko tutkimusjoukko**	
	Lume-lääke N = 57	Kaikki Cimzia-annostukset [a] N = 121	Lume-lääke N = 50	Kaikki Cimzia-annostukset[a] N = 97	Lumelääke N = 107	Kaikki Cimzia-annostukset [a] N = 218
ASAS20[b,c]						
Viikko 12	37 %	60 %*	40 %	61 %*	38 %	61 %**
Viikko 24	33 %	69 %**	24 %	68 %**	29 %	68%**
ASAS40[c,d]						
Viikko 12	19 %	45 %**	16 %	47 %**	18 %	46 %**
Viikko 24	16 %	53 %**	14 %	51 %**	15 %	52 %**
ASAS 5/6[c,d]						
Viikko 12	9 %	42 %**	8 %	44 %**	8 %	43 %**
Viikko 24	5 %	40 %**	4 %	45 %**	5 %	42 %**
Osittainen remissio[c,d]						
Viikko 12	2 %	20 %**	6 %	29 %**	4 %	24 %**
Viikko 24	7 %	28 %**	10 %	33 %**	9 %	30 %**
BASDAI 50[c,d]						
Viikko 12	11 %	41 %**	16 %	49 %**	13 %	45 %**
Viikko 24	16 %	49 %**	20 %	57 %**	18 %	52 %**

[a] Kaikki Cimzia-annostukset = tiedot kahdesta ryhmästä, joista toinen sai Cimziaa 200 mg kahden viikon välein ja sitä ennen 400 mg:n aloitusannoksen viikoilla 0, 2 ja 4, ja toinen sai Cimziaa 400 mg neljän viikon välein ja sitä ennen 400 mg:n aloitusannoksen viikoilla 0, 2 ja 4
[b] Tulokset ovat satunnaistetusta joukosta
[c] Waldin testin p-arvot on esitetty hoitojen vertailemiseksi logistisella regressiomallilla, jossa faktorit ovat hoito ja alue
[d] Koko analyysijoukko
N/A = ei saatavana
*p ≤ 0,05 Cimzia vs. lumelääke
**p < 0,001 Cimzia vs. lumelääke

Selkärangan liikkuvuus
Selkärangan liikkuvuutta arvioitiin kaksoissokkoutetun ja lumekontrolloidun jakson aikana BASMI-mittarin avulla useina ajankohtina, mukaan lukien lähtötilanteessa ja viikoilla 12 ja 24. Lumelääkettä ja Cimziaa saaneiden välillä osoitettiin jokaisella lähtötilanteen jälkeisellä tutkimuskäynnillä kliinisesti merkityksellisiä ja tilastollisesti merkitseviä eroja. Ero lumelääkeryhmään verrattuna oli yleensä suurempi röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia sairastaneiden ryhmässä kuin selkärankareumaa sairastaneiden ryhmässä. Tämä saattaa johtua siitä, että ensin mainitussa ryhmässä rakennevauriot eivät olleet yhtä pitkäaikaisia kuin jälkimmäisenä mainitussa ryhmässä.
Viikolla 24 saavutettu lineaarisen BASMI-pistemäärän paraneminen säilyi tutkimuksessa mukana pysyneillä potilailla viikon 204 loppuun asti.

Vaste fyysiseen toimintakykyyn ja terveyteen liittyvä hoitotulos
Kliinisessä AS001-tutkimuksessa Cimzialla hoidetuilla potilailla raportoitiin lumelääkettä saaneisiin verrattuna fyysisen toimintakyvyn merkitsevää paranemista BASFI-mittarilla arvioituna sekä kivun lievittymistä arvioituna kokonaiskivun ja yöllisen selkäkivun numeroasteikoilla. Cimzialla hoidetuilla potilailla raportoitiin lumelääkettä saaneisiin verrattuna väsymyksen (uupuneisuuden) merkittävää lievittymistä arvioituna BASDAI-mittarin fatigue-uupumusosiolla ja lisäksi terveyteen liittyvien elämänlaatupisteiden (HRQoL) paranemista arvioituna selkärankareumapotilaiden elämänlaatumittarilla (ASQoL) ja SF-36-kyselylomakkeen fyysisen ja mielenterveysosion yhteenvetopisteillä ja kaikkien osioiden pisteillä. Lumelääkettä saaneisiin verrattuna Cimzialla hoidetut potilaat raportoivat aksiaaliseen spondylartriittiin liittyvää merkittävää tuottavuuden paranemista sekä töissä että kotona Work Productivity Survey -kyselyn perusteella. Kaikki edellä mainitut parantuneet tulokset säilyivät tutkimuksessa vielä mukana olleilla potilailla pääosin viikon 204 loppuun asti

Tulehduksen estyminen magneettikuvissa
Kuvantamisen alatutkimuksessa arvioitiin magneettikuvissa näkyviä tulehduksen merkkejä 153 potilaalla viikolla 12 SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) -pistemäärän muutoksena lähtötilanteesta SI-nivelten osalta ja ASspiMRI-a-pistemäärän (Berlin-modifikaatiot) muutoksena lähtötilanteesta selkärangan osalta. Cimzialla (kaikki annostusryhmät) hoidetuilla potilailla havaittiin viikolla 12 tulehduksen merkkien merkittävää estymistä sekä SI-nivelissä että selkärangassa tarkasteltaessa aksiaalisen spondylartriittipotilaiden koko joukkoa ja selkärankareuman ja röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin alaryhmiä. Niillä tutkimuksessa vielä mukana olleilla potilailla, joista oli olemassa sekä lähtötilanteen että viikon 204 arvot, tulehduksen merkkien estyminen sekä SI-nivelissä (n = 72) että selkärangassa (n = 82) säilyi pääosin viikon 204 loppuun asti sekä aksiaalisen spondylartriittipotilaiden koko joukossa että selkärankareuman ja röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin alaryhmissä.

C-OPTIMISE

Annoksen pienentämisen ja hoidon lopettamisen tehoa ja turvallisuutta potilailla, jotka olivat saavuttaneet pitkäkestoisen remission, arvioitiin varhaisvaiheen aktiivista aksiaalista spondylartriittia (oireet kestäneet alle 5 vuotta) sairastavilla aikuispotilailla (18–45-vuotiailla), joiden ASDAS-pisteet olivat ≥ 2,1 (ja tautiin liittyvät tutkimukseenottokriteerit olivat samanlaiset kuin AS001-tutkimuksessa) ja joiden vaste vähintään kahdelle NSAID-lääkkeelle oli ollut riittämätön tai jotka eivät sietäneet NSAID-lääkkeitä tai joiden kohdalla niiden käyttö oli vasta-aiheista. Tutkimukseen osallistui aksiaalisen spondylartriitin molempiin alaryhmiin (selkärankareuma ja röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti) kuuluvia potilaita. Potilaat osallistuivat ensin 48 viikkoa kestäneeseen avoimeen sisäänottovaiheeseen (osa A), jonka aikana he kaikki saivat kolme 400 mg:n latausannosta Cimziaa viikoilla 0, 2 ja 4 ja sen jälkeen 200 mg Cimziaa kahden viikon välein viikolta 6 viikolle 46.

Potilaat, jotka saavuttivat pitkäkestoisen remission (määriteltiin inaktiiviseksi taudiksi [ASDAS < 1,3] vähintään 12 viikon ajan) ja jotka olivat edelleen remissiossa viikolla 48, satunnaistettiin tutkimuksen osaan B, jossa he saivat joko 200 mg Cimziaa kahden viikon välein (N = 104), 200 mg Cimziaa neljän viikon välein (annoksen pienentäminen, N = 105) tai lumelääkettä (hoidon lopettaminen, N = 104) 48 viikon ajan.

Ensisijainen tehomuuttuja oli niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla ei esiintynyt taudin aktivoitumista osan B aikana.

Potilaat, joiden tauti aktivoitui osan B aikana, eli joiden ASDAS-pisteet olivat ≥ 2,1 kahdella peräkkäisellä käynnillä tai > 3,5 millä tahansa osan B käynnillä, saivat toisiolääkityksenä 200 mg Cimziaa kahden viikon välein vähintään 12 viikon ajan (lumehoitoa saaneet potilaat saivat 400 mg:n latausannoksen Cimziaa viikoilla 0, 2 ja 4).

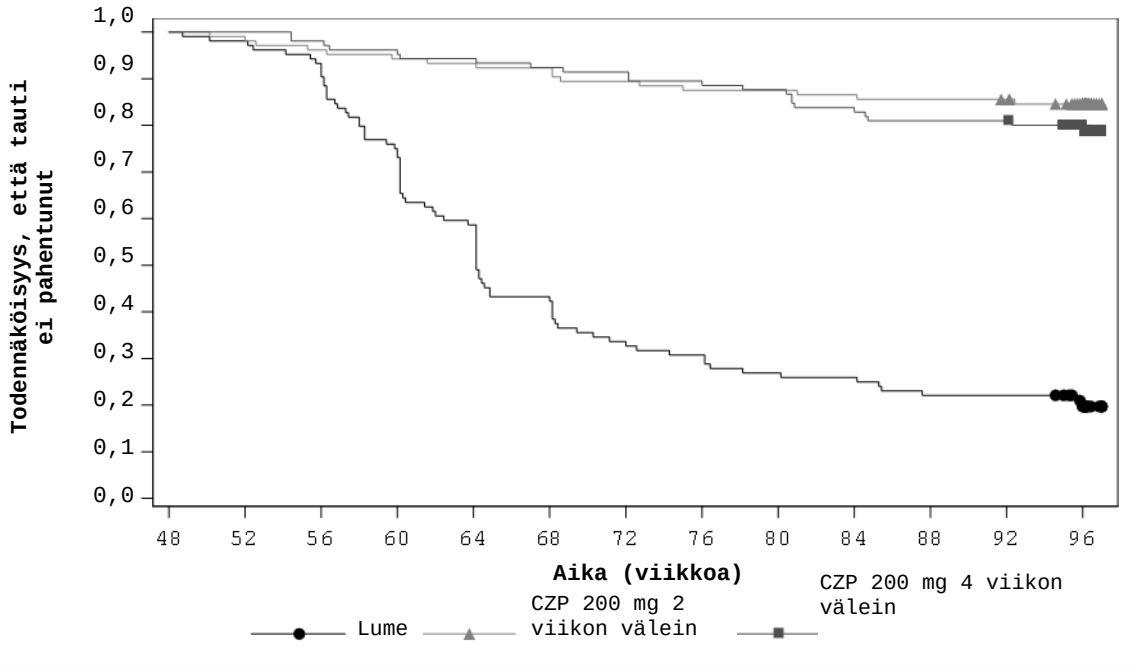
Kliininen vaste

Niiden potilaiden prosenttiosuus, jotka saavuttivat pitkäkestoisen remission osan A viikolla 48, oli aksiaalista spondylartriittia sairastavien potilaiden kokonaisjoukossa 43,9 % ja samankaltainen röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia (45,3 %) ja selkärankareumaa (42,8 %) sairastavien potilaiden alaryhmissä.

Osaan B satunnaistetuista potilaista (N = 313) tilastollisesti merkitsevästi (p < 0,001, NRI) suuremman osan tauti ei aktivoitunut, kun Cimzia-hoitoa jatkettiin annoksella 200 mg kahden viikon välein (83,7 %) tai annoksella 200 mg neljän viikon välein (79,0 %) verrattuna potilaisiin, joiden hoito keskeytettiin (20,2 %).

Hoidon lopettaneiden potilaiden ryhmän ja molempien Cimzia-ryhmien välinen ero taudin aktivoitumiseen kuluneessa ajassa oli tilastollisesti merkitsevä (molempien vertailujen p < 0,001) ja kliinisesti merkittävä. Lumeryhmässä taudin aktivoitumisvaiheet alkoivat noin 8 viikon kuluttua Cimzian lopettamisesta, ja suurin osa aktivoitumisvaiheista ilmeni 24 viikon kuluessa hoidon lopettamisesta (kuva 1).

Kuva 1 Kaplan-Meierin käyrä taudin aktivoitumiseen kuluneesta ajasta



Non-responder imputation (NRI) -menetelmä; tulokset ovat satunnaistetusta joukosta
Huomautus: taudin aktivoitumiseen kulunut aika määriteltiin satunnaistamispäivän ja taudin aktivoitumispäivän väliseksi ajaksi. Niiden tutkittavien osalta, joilla taudin aktivoitumista ei ilmennyt, taudin aktivoitumiseen kulunut aika sensuroitiin viikon 96 käynnin järjestämispäivänä.
Kaplan-Meierin käyrä katkaistiin 97 viikon kohdalta, kun tutkimus oli < 5 %:lla osallistujista vielä kesken.

Tutkimuksen osan B tulokset esitetään taulukossa 9.

Taulukko 9 Kliinisen vasteen pysyvyys tutkimuksen osassa B viikolla 96

Päätetapahtumat	Lumelääke (hoidon lopetus) N = 104	CIMZIA 200 mg kahden viikon välein N = 104	CIMZIA 200 mg neljän viikon välein N = 105
ASDAS-MI, n (%)[1]			
Osan B lähtötilanne (viikko 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
Viikko 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)[1]			
Osan B lähtötilanne (viikko 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
Viikko 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
BASDAI, muutos osan B lähtötilanteesta (viikko 48), pienimmän neliösumman keskiarvo (SE)[2]			
Viikko 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
ASDAS, muutos osan B lähtötilanteesta (viikko 48), pienimmän neliösumman keskiarvo (SE)[2]			
Viikko 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

[1] Non-responder imputation (NRI) -menetelmä; tulokset ovat satunnaistetusta joukosta
[2] Toistomittausten sekamalli (MMRM); tulokset ovat satunnaistetusta joukosta
ASDAS-MI = selkärankareuman tautiaktiivisuus – merkittävä parannus; ASAS: Assessment of Sponyloarthritis international Society;
ASAS40= ASAS 40 % vastekriteerit; SE = keskivirhe;
Huomautus: ASDAS-pisteissä tapahtunut merkittävä parannus määritellään > 2,0 pisteen laskuksi lähtötilanteesta.
Huomautus: tutkimuksen osan A lähtötilannetta käytettiin viitearvona kliinistä parannusta kuvaavien ASDAS-muuttujien ja ASAS-muuttujien määrittämisessä
* Nimellinen p < 0,001, CIMZIA vs. lumelääke

Tulehduksen estyminen magneettikuvissa
Tutkimuksen osassa B arvioitiin magneettikuvissa näkyviä tulehduksen merkkejä viikolla 48 ja viikolla 96, ja tulokset esitettiin SPARCC-pistemäärän muutoksena lähtötilanteesta SI-nivelten osalta ja ASspiMRI-a-pistemäärän (Berlin-modifikaatiot) muutoksena lähtötilanteesta. Potilailla, jotka olivat saavuttaneet pitkäkestoisen remission viikolla 48, ei joko todettu lainkaan tulehdusta tai sitä todettiin hyvin vähän, eikä tulehduksen merkittävää lisääntymistä havaittu viikolla 96 hoitoryhmästä riippumatta.

Uusintahoito potilailla, joiden tauti aktivoitui
Tutkimuksen osassa B tauti aktivoitui 70 %:lla (73/104) lumehoitoa saaneista potilaista, 14 %:lla (15/105) 200 mg Cimziaa neljän viikon välein saaneista potilaista ja 6,7 %:lla (7/104) 200 mg Cimziaa kahden viikon välein saaneista potilaista. Taudin pahenemisen jälkeen näille potilaille annettiin Cimzia-hoitoa annoksella 200 mg kahden viikon välein.

Ryhmässä, joka oli määrätty saamaan 200 mg Cimziaa neljän viikon välein, kaikki 15 potilasta, joiden tauti aktivoitui, saivat täydet 12 viikkoa toisiolääkitystä Cimzialla. Näiden potilaiden ASDAS-tietojen perusteella 12 potilaalla (80 %) tautiaktiivisuus oli ASDAS-pisteiden mukaan vähäistä tai tauti oli inaktiivinen (eli kaikki ASDAS-pisteet < 2,1) 12 viikkoa avoimen hoidon uudelleenaloittamisen jälkeen.

Hoidon lopettaneiden ryhmässä niistä 73 potilaasta, joiden tauti aktivoitui, 71 potilasta sai täydet 12 viikkoa toisiolääkitystä Cimzialla. Näiden potilaiden ASDAS-tietojen perusteella 64 potilaalla (90 %) tautiaktiivisuus oli ASDAS-pisteiden mukaan vähäistä tai tauti oli inaktiivinen (eli kaikki ASDAS-pisteet < 2,1) 12 viikkoa avoimen hoidon uudelleenaloittamisen jälkeen.

C-OPTIMISE-tutkimuksen tulosten perusteella annoksen pienentämistä voidaan harkita vuoden kestäneen Cimzia-hoidon jälkeen, mikäli potilas on saavuttanut pitkäkestoisen remission (ks. kohta 4.2). Cimzia-hoidon lopettamiseen liittyy suuri taudin aktivoitumisen riski.

Röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti

Cimzian tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 52 viikon pituisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (AS0006) 317:llä vähintään 18-vuotiaalla potilaalla, joilla oli aikuisiällä alkanut aksiaalinen spondylartriitti ja selkäkipua vähintään 12 kuukauden ajan. Potilaiden piti täyttää röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin ASAS-kriteerit (ei suvussa esiintymistä eikä hyvää vastetta ei-steroidisille tulehduskipulääkkeille), ja heillä piti olla objektiivisia tulehduksen merkkejä siten, että C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuudet olivat yli viitealueen ylärajan ja/tai magneettikuvauksessa oli havaittavissa sakroiliittia, mikä viittaa tulehdukselliseen sairauteen [positiivinen CRP (yli viitealueen ylärajan) ja/tai positiivinen magneettikuvauksen tulos] mutta ei yksiselitteistä radiografista näyttöä sakroiliaalisten nivelten rakenteellisista vaurioista. BASDAI-indeksillä määriteltynä sairaus oli aktiivinen (indeksi ≥ 4), ja rankakivun vaikeusaste oli ≥ 4 numeroasteikolla 0–10. Tutkimukseen otettiin vain potilaita, joilla vähintään kaksi NSAID-hoitokokeilua oli epäonnistunut potilaan intoleranssin tai riittämättömän hoitovasteen vuoksi. Potilaat saivat joko lumelääkettä tai 400 mg Cimziaa aloitusannoksena viikoilla 0, 2 tai 4 ja sen jälkeen 200 mg Cimziaa kahden viikon välein. Normaalin lääkityksen (esim. ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, taudin kulkua muuttavat reumalääkkeet, kortikosteroidit, kipulääkkeet) käyttö ja annoksen muuttaminen oli sallittua milloin tahansa. Ensisijaisena tehomuuttujana oli Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score -pistemäärän merkittävänä kohentumisena (ASDAS-MI) mitattu vaste viikolla 52. ASDAS-MI-vaste määriteltiin ASDAS-pistemäärän vähenemiseksi (kohentumiseksi) vähintään 2,0 pisteellä lähtötilanteeseen nähden tai pienimmän mahdollisen pistemäärän saavuttamiseksi. ASAS 40 oli toissijaisena päätetapahtumana.

Lähtötilanteessa 37 %:lla CIMZIA-ryhmän potilaista ja 41 %:lla lumelääkeryhmän potilaista oli korkean taudin aktiivisuus (ASDAS ≥ 2,1, ≤ 3,5). 62 %:lla CIMZIA-ryhmän potilaista ja 58 %:lla lumelääkeryhmän potilaista oli erittäin korkea taudin aktiivisuus (ASDAS > 3,5).

Kliininen vaste

Tutkimus AS0006, johon osallistuneilla tutkittavilla ei ollut radiografisia tulehduksen merkkejä SI-nivelissä, vahvisti aiemmin AS001-tutkimuksessa todetun tehon tässä potilaiden osajoukossa.

Viikolla 52 tilastollisesti merkitsevästi suurempi osa Cimzia-hoitoa saaneista potilaista saavutti ADAS-MI-vasteen lumelääkehoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna. Cimzia-hoitoa saaneilla potilailla oli myös kohentumista lumelääkkeeseen verrattuna useissa aksiaalisen spondylartriitin aktiivisuuden komponenteissa, mukaan lukien CRP. Sekä viikolla 12 että viikolla 52 ASAS 40 -vasteita oli merkitsevästi enemmän Cimzia-hoitoa saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla. Keskeiset tulokset on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10 ASDAS-MI- ja ASAS 40 -vasteet tutkimuksessa AS0006 (potilaiden prosenttiosuus)

Parametrit	**Lumelääke** **N= 158**	**Cimzia[a] 200 mg 2 viikon välein** **N= 159**
ASDAS-MI Viikko 52	7 %	47 %*
ASAS 40 Viikko 12 Viikko 52	11 % 16 %	48 %* 57 %*

[a] Cimzia 2 viikon välein annettuna, mitä ennen annettiin 400 mg:n aloitusannos viikoilla 0, 2 ja 4
* p < 0,001

Kaikki prosenttiosuudet edustavat niiden potilaiden suhteellista osuutta, jotka saivat vasteeen täydessä analyysijoukossa.

Viikolla 52 niiden potilaiden prosenttiosuus, jotka saavuttivat ASDAS-asteikon inaktiivisen taudin tilanteen (ASDAS < 1,3), oli 36,4 % Cimzia-ryhmässä ja 11,8 % lumelääkeryhmässä.

Viikolla 52 Cimzia-hoitoa saaneilla potilailla havaittiin kliinisesti merkittävä kohentuminen MASES-asteikolla mitattuna lumelääkkeeseen verrattuna (pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli -2,4 Cimzia-ryhmässä ja -0,2 lumelääkeryhmässä).

Nivelpsoriaasi
Cimzian tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (PsA001), johon osallistuneilla 409:llä ≥ 18-vuotiaalla potilaalla oli aikuisiällä alkanut aktiivinen nivelpsoriaasi. Potilailla oli ollut CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) -kriteerit täyttävä nivelpsoriaasi vähintään 6 kuukautta. Potilailla oli ≥ 3 turvonnutta ja aristavaa niveltä ja suurentuneet akuutin vaiheen reaktanttiarvot. Potilailla oli myös aktiivisia psoriaattisia iholeesioita tai anamneesissa dokumentoitu psoriaasi sekä yksi tai useampi epäonnistunut hoitokokeilu taudinkulkua muuttavilla reumalääkkeillä (DMARD). Potilailla sai olla anamneesissa yksi aiempi TNF:n estäjähoito, ja 20 % potilaista oli aiemmin altistunut TNF:n estäjille. Potilaat saivat ensin aloitusannoksena 400 mg Cimziaa viikoilla 0, 2 ja 4 (molemmissa hoitoryhmissä) tai lumelääkettä ja tämän jälkeen joko 200 mg Cimziaa kahden viikon välein, 400 mg Cimziaa neljän viikon välein tai lumelääkettä kahden viikon välein. Potilaista 72,6 % sai samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä (NSAIDeja) ja 70,2 % tavanomaisia taudinkulkua muuttavia reumalääkkeitä (DMARD). Ensisijaisia päätetapahtumia oli kaksi: viikolla 12 ACR 20 -vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus ja mTSS–pistemäärän muutos lähtötilanteesta viikolle 24. Cimzian tehoa ja turvallisuutta ei analysoitu erikseen sellaisilla nivelpsoriaasipotilailla, joiden vallitseva oire oli sakroiliitti tai aksiaalinen spondylartriitti. Tutkimuksen 24 viikon lumekontrolloitua ja kaksoissokkoutettua hoitojaksoa seurasi annoksen suhteen sokkoutettu 24 viikon hoitojakso ja 168 viikon avoin hoitojakso. Tutkimus kesti pisimmillään 216 viikkoa. Kaikki potilaat saivat Cimziaa sekä annoksen suhteen sokkoutetun jakson että avoimen seurantajakson aikana. Yhteensä 264 potilasta (64,5 %) pysyi tutkimuksessa viikon 216 loppuun asti.

ACR-vaste
ACR 20 -vaste saavutettiin viikoilla 12 ja 24 tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,001$) useammin Cimzialla hoidetuilla kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Lumelääkkeeseen verrattuna ACR 20 -vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus oli lähtötilanteesta viikon 24 loppuun saakka kliinisesti merkityksellinen jokaisella seurantakäynnillä hoitoryhmissä, joista toinen sai 200 mg Cimziaa kahden viikon välein ja toinen 400 mg Cimziaa neljän viikon välein (nominaalinen p-arvo ≤ 0,001 jokaisella käynnillä). Lisäksi ACR 50- ja 70-vasteen saavuttaneiden prosenttiosuudet Cimzia-hoitoryhmissä paranivat merkitsevästi. Nivelpsoriaasille tyypillistä perifeeristä aktiivisuutta mittaavat parametrit (esim. turvonneiden nivelten lukumäärä, kipeiden/aristavien nivelten lukumäärä, daktyliitti ja entesiitti) paranivat Cimzialla hoidetuilla potilailla viikoilla 12 ja 24 (nominaalinen p-arvo < 0,01). Taulukossa 11 on esitetty kliinisestä PsA001-tutkimuksesta saadut keskeiset tehoa koskevat tulokset.

Taulukko 11 Kliinisestä PsA001-tutkimuksesta saadut keskeiset hoidon tehoa koskevat tulokset (potilaiden prosenttiosuudet)

Vaste	**Lumelääke** **N = 136**	**Cimzia[(a)] 200 mg kahden viikon välein** **N = 138**	**Cimzia[(b)] 400 mg neljän viikon välein** **N = 135**
ACR 20 Viikko 12 Viikko 24	 24 % 24 %	 58 %** 64 %**	 52 %** 56 %**
ACR 50 Viikko 12 Viikko 24	 11 % 13 %	 36 %** 44 %**	 33 %** 40 %**
ACR 70 Viikko 12 Viikko 24	 3 % 4 %	 25 %** 28 %**	 13 %* 24 %**
Vaste	**Lumelääke** **N = 86**	**Cimzia[(a)] 200 mg kahden viikon välein** **N = 90**	**Cimzia[(b)] 400 mg neljän viikon välein** **N = 76**
PASI 75 [(c)] **Viikko 12** **Viikko 24** **Viikko 48**	 14 % 15 % N/A	 47 %*** 62 %*** 67 %	 47 %*** 61 %*** 62 %

[(a)] Cimziaa kahden viikon välein, sitä ennen aloitusannoksena 400 mg viikoilla 0, 2 ja 4
[(b)] Cimziaa neljän viikon välein, sitä ennen aloitusannoksena 400 mg viikoilla 0, 2 ja 4
[(c)] Tutkittavat, joilla psoriaasi peitti vähintään 3 % ihoalueesta lähtötilanteessa
*p < 0,01, Cimzia vs. lumelääke
**p < 0,001, Cimzia vs. lumelääke
***p < 0,001 (nominaalinen), Cimzia vs. lumelääke
Tulokset ovat satunnaistetusta joukosta. Hoitoero: Cimzia 200 mg – lumelääke ja 400 mg – lumelääke -vertailua (ja vastaavat 95 %:n luottamusvälit ja p-arvot) estimoitiin kaksisuuntaisella Waldin asymptoottisten keskivirheiden testillä. Puuttuvat tiedot korvattiin non-responder imputation (NRI) -menetelmällä niiden potilaiden osalta, jotka poistuivat ennenaikaisesti hoidosta tai joiden hoidosta ei muuten saatu kaikkea tarvittavaa tietoa.

Niistä 273 potilaasta, jotka alussa satunnaistettiin saamaan joko 200 mg Cimziaa kahden viikon välein tai 400 mg Cimziaa neljän viikon välein, 237 (86,8 %) sai edelleen samaa hoitoa viikolla 48.
Niistä 138 potilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan 200 mg Cimziaa kahden viikon välein, 92 saavutti ACR 20 -vasteen, 68 ACR 50 -vasteen ja 48 ACR 70 -vasteen viikolla 48. Niistä 135 potilaasta, jotka alussa satunnaistettiin saamaan 400 mg Cimziaa neljän viikon välein, 89 saavutti ACR 20 -vasteen, 62 ACR 50 -vasteen ja 41 ACR 70 -vasteen. Tutkimuksessa mukana pysyneiden potilaiden ACR 20-, ACR 50- ja ACR 70 -vasteet säilyivät viikon 216 loppuun asti. Näin kävi myös perifeerisen aktiivisuuden muille parametreille (esim. turvonneiden nivelten lukumäärä, kipeiden/aristavien nivelten lukumäärä, daktyliitti ja entesiitti).

Radiografinen vaste
Kliinisessä PsA001-tutkimuksessa rakenteellisten nivelvaurioiden etenemisen estoa arvioitiin röntgenkuvin ja tätä ilmaistiin mTSS:n ja sen osa-alueiden, eroosiopisteiden (erosion score, ES) ja nivelraon kaventumista (joint space narrowing, JSN) kuvaavien pisteiden, muutoksena lähtötilanteesta viikolle 24. mTSS-arviointi muutettiin nivelpsoriaasiin sopivaksi lisäämällä arviointiin sormen kärkinivelet (DIP-nivelet). Lumehoitoon verrattuna Cimzia-hoito esti vaurion radiografisen etenemisen viikolla 24 mitattuna mTSS-pistemäärän muutoksena lähtötilanteesta (pienimmän neliösumman keskiarvo [±SE] oli lumelääkeryhmässä 0,28 [±0,07] vs. 0,06 [±0,06] yhdistetyssä Cimzia-annosryhmässä; p = 0,007). Radiografinen eteneminen estyi Cimzia-hoidossa viikolle 48 asti niillä potilailla, joilla radiografisen etenemisen riski oli muita suurempi (eli potilailla, joiden mTSS-lähtöpisteet > 6). Tutkimuksessa mukana pysyneillä potilailla radiografinen eteneminen estyi edelleen viikolle 216.

Vaste fyysiseen toimintakykyyn ja terveyteen liittyvä hoitotulos
Kliinisessä PsA001-tutkimuksessa Cimzia-hoitoa saaneet potilaat raportoivat merkittävää parantumista lumelääkkeeseen verrattuna arvioitaessa fyysistä toimintakykyä Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) -kyselyllä, kipua PAAP-kyselyllä sekä väsymystä (uupuneisuutta) Fatigue Assessment Scale (FAS) -pisteytyksellä. Cimzia-hoitoa saaneet potilaat raportoivat merkittävää paranemista lumelääkettä saaneisiin verrattuna arvioitaessa terveyteen liittyvää elämänlaatua nivelpsoriaasipotilaiden elämänlaatukyselyllä (PsAQoL) ja SF-36-kyselyn fyysisen toimintakyvyn ja mielenterveyden osioilla sekä arvioitaessa nivelpsoriaasiin liittyvää tuottavuutta palkka- ja kotitöissä Work Productivity Survey -kyselyllä. Kaikkien edellä mainitut parantuneet tulokset säilyivät viikon 216 loppuun asti.

<u>Läiskäpsoriaasi</u>
Cimzia-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (CIMPASI-1 ja CIMPASI-2) ja yhdessä lumelääkkeellä ja vaikuttavalla aineella kontrolloidussa tutkimuksessa (CIMPACT) vähintään 18-vuotiailla potilailla, joilla oli ollut keskivaikea tai vaikea krooninen läiskäpsoriaasi vähintään 6 kuukautta. Potilaiden psoriaasin vaikeusastetta kuvaava PASI (Psoriasis Area ja Severity Index) -indeksi oli ≥ 12, psoriaasin levinneisyyttä kuvaava BSA (Body Surface Area) –arvo ≥ 10 %, lääkärin yleisarvio (Physician Global Assessment, PGA) ≥ 3, ja potilaita pidettiin sopivina systeemiseen hoitoon ja/tai valohoitoon ja/tai fotokemoterapiaan. Faasin III tutkimukseen (CIMPASI-1, CIMPASI-2 ja CIMPACT) ei otettu mukaan potilaita, joilla ei ollut saavutettu ensisijaista vastetta mihinkään aikaisempaan biologiseen hoitoon (määritelmä: ei vastetta ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana). CIMPACT-tutkimuksessa Cimzian tehoa ja turvallisuutta verrattiin etanerseptiin.

CIMPASI-1- ja CIMPASI-2-tutkimuksissa ensisijaiset tehon päätetapahtumat olivat niiden potilaiden osuudet, joilla saavutettiin PASI-75-vaste ja PGA-taso "täysin parantunut " tai "lähes parantunut" (lähtötaso parantunut vähintään 2 pisteellä) viikolla 16. CIMPACT-tutkimuksessa ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin PASI-75-vaste viikolla 12. Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat olivat PASI-75 ja PGA viikolla 16. Kaikissa kolmessa tutkimuksessa tärkein toissijainen päätetapahtuma oli PASI-90 viikolla 16.

CIMPASI-1-tutkimuksessa arvioitiin 234 potilasta ja CIMPASI-2-tutkimuksessa 227. Molemmissa tutkimuksissa potilaat satunnaistettiin saamaan lumelääkettä tai 200 mg Cimziaa kahden viikon välein (viikoilla 0, 2 ja 4 annetun 400 mg:n Cimzia-aloitusannoksen jälkeen) tai 400 mg Cimziaa kahden viikon välein. Ne Cimzia-valmistetta käyttämään satunnaistetut potilaat, jotka saavuttivat PASI-50-vasteen viikolla 16, jatkoivat Cimzia-hoitoa enintään viikkoon 48 asti samalla satunnaistetulla annoksella. Potilaat, jotka oli alun perin satunnaistettu lumelääkeryhmään ja jotka saavuttivat PASI-50-vasteen, mutta eivät PASI-75-vastetta viikolla 16, saivat 200 mg Cimziaa kahden viikon välein (400 mg:n Cimzia-aloitusannos viikoilla 16, 18 ja 20). Potilaat, joiden vaste viikolla 16 oli riittämätön (PASI-50 potilailla, joilla ei saavutettu vastetta), saivat 400 mg Cimziaa kahden viikon välein avoimessa hoitojaksossa enintään 128 viikon ajan.

CIMPACT-tutkimuksessa arvioitiin 559 potilasta. Potilaat satunnaistettiin saamaan lumelääkettä tai 200 mg Cimziaa kahden viikon välein (viikoilla 0, 2 ja 4 annetun 400 mg:n Cimzia-aloitusannoksen jälkeen) tai 400 mg Cimziaa kahden viikon välein viikolle 16 asti tai etarneseptiä 50 mg kahdesti viikossa enintään viikolle 12 asti. Potilaat, jotka alun perin oli satunnaistettu saamaan Cimziaa ja jotka saavuttivat PASI-75-vasteen viikolla 16, satunnaistettiin uudelleen alkuperäisen annostusohjelmansa perusteella. Potilaat, jotka saivat 200 mg Cimziaa kahden viikon välein, satunnaistettiin uudelleen saamaan joko 200 mg Cimziaa kahden viikon välein, 400 mg Cimziaa neljän viikon välein tai lumelääkettä. Potilaat, jotka saivat 400 mg Cimziaa kahden viikon välein, satunnaistettiin uudelleen saamaan joko 400 mg Cimziaa kahden viikon välein, 200 mg Cimziaa kahden viikon välein tai lumelääkettä. Potilaita arvioitiin kaksoissokkoutetusti ja lumekontrolloidusti viikon 48 loppuun asti. Kaikki ne tutkittavat, jotka eivät saavuttaneet PASI-75-vastetta viikolla 16, siirtyivät toisiohoitoryhmään, jossa hoitona oli 400 mg Cimziaa kahden viikon välein avoimessa hoitojaksossa enintään 128 viikon ajan.

Kaikissa kolmessa tutkimuksessa sokkoutettua 48 viikon ylläpitojaksoa seurasi 96 viikon avoin hoitojakso potilaille, jotka olivat saaneet PASI 50 -vasteen viikkoon 48 mennessä. Kaikki nämä potilaat, mukaan lukien ne, jotka saivat 400 mg Cimziaa kahden viikon välein, aloittivat avoimen jakson Cimzia-annoksella 200 mg kahden viikon välein.

Potilaat olivat pääsääntöisesti miehiä (64 %) ja valkoihoisia (94 %). Heidän keski-ikänsä oli 45,7 vuotta (18–80 vuotta); 7,2 % oli ≥ 65-vuotiaita.

Niistä 850 satunnaistetusta potilaasta, jotka saivat joko lumelääkettä tai Cimziaa näissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, 29 % ei ollut saanut aiempaa systeemistä hoitoa psoriaasiin. Potilaista 47 % oli saanut aiempaa valohoitoa tai fotokemoterapiaa, ja 30 % oli saanut aiempaa biologista hoitoa psoriaasiin. Näistä 850 potilaasta 14 % oli saanut vähintään yhtä TNF:n estäjää, 13 % oli saanut IL-17:n estäjää ja 5 % oli saanut IL-12/23:n estäjää. 18 % potilaista oli lähtötilanteessa ilmoittanut sairastaneensa aiemmin nivelpsoriaasia. Keskimääräinen PASI-indeksi lähtötilanteessa oli 20, ja vaihteluväli oli 12–69. Lähtötilanteen PGA-taso vaihteli keskivaikeasta (70 %) vaikeaan (30 %). Keskimääräinen BSA-lähtöarvo oli 25 %, ja vaihteluväli oli 10–96 %.

Kliininen vaste viikoilla 16 ja 48
CIMPASI-1- ja CIMPASI-2-tutkimusten keskeiset tulokset on esitetty taulukossa 12.

Taulukko 12 Kliininen vaste CIMPASI-1- ja CIMPASI-2-tutkimuksissa viikoilla 16 ja 48

	Viikko 16			**Viikko 48**	
CIMPASI-1					
	Lumelääke N = 51	Cimzia 200 mg Q2W[a)] N = 95	Cimzia 400 mg Q2W N = 88	Cimzia 200 mg Q2W N = 95	Cimzia 400 mg Q2W N = 88
PGA ”täysin parantunut” tai ”lähes parantunut”[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					
	Lumelääke N = 49	Cimzia 200 mg Q2W[a)] N = 91	Cimzia 400 mg Q2W N = 87	Cimzia 200 mg Q2W N = 91	Cimzia 400 mg Q2W N = 87
PGA ”täysin parantunut” tai ”lähes parantunut”[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)] 400 mg:n Cimzia-aloitusannos viikoilla 0, 2 ja 4, minkä jälkeen 200 mg kahden viikon välein.
[b)] Viisiportainen PGA-arviointiasteikko. Hoidon onnistumistaso "täysin parantunut" (0) tai "lähes parantunut" (1) tarkoittaa, että psoriaasin merkkejä ei ole tai että leesioiden väri on normaali tai vaaleanpunainen, plakit eivät ole paksuuntuneet ja ihon paikoittainen hilseily on hyvin vähäistä tai sitä ei ole lainkaan.
* Cimzia verrattuna lumelääkkeeseen: $p < 0,0001$.
Hoitoon vastanneiden määriä ja p-arvoja PASI:n ja PGA:n suhteen arvioitiin logistisella regressiomallilla, jossa puuttuvat tiedot laskettiin moninkertaista imputointia käyttävällä MCMC-menetelmällä. Tutkittavia, jotka siirrettiin toisiohoitoon tai jotka keskeyttivät osallistumisensa (koska eivät saavuttaneet PASI-50-vastetta), käsiteltiin tutkittavina, joilla ei saavutettu hoitovastetta viikolla 48.
Tulokset koskevat satunnaistettujen tutkittavien joukkoa.

Tärkeimmät tulokset CIMPACT-tutkimuksesta on esitetty taulukossa 13.

Taulukko 13 Kliininen vaste CIMPACT-tutkimuksessa viikoilla 12 ja 16

	Viikko 12				Viikko 16		
	Lumelääke N = 57	Cimzia 200 mg Q2W[a)] N = 165	Cimzia 400 mg Q2W N = 167	Etanersepti 50 mg BiW N = 170	Lumelääke N = 57	Cimzia 200 mg Q2W N = 165	Cimzia 400 mg Q2W 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 ”täysin parantunut” tai ”lähes parantunut”[b)]	1,9 %	39,8 %**	50,3 %*	39,2 %	3,4 %	48,3 %*	58,4 %*

[a]) 400 mg:n Cimzia-aloitusannos viikoilla 0, 2 ja 4, minkä jälkeen 200 mg kahden viikon välein.
[b)] Viisiportainen PGA-arviointiasteikko. Hoidon onnistumistaso "täysin parantunut" (0) tai "lähes parantunut" (1) tarkoittaa, että psoriaasin merkkejä ei ole tai että leesioiden väri on normaali tai vaaleanpunainen, plakit eivät ole paksuuntuneet ja ihon paikoittainen hilseily on hyvin vähäistä tai sitä ei ole lainkaan.
* Cimzia verrattuna lumelääkkeeseen: $p < 0,0001$.

200 mg:n Cimzia-annos kahden viikon välein osoitettiin vertailukelpoiseksi (non-inferiority) kahdesti viikossa annetun 50 mg:n etanerseptiannoksen kanssa (ero etarneseptin ja kahden viikon välein annetun 200 mg:n Cimzia-annoksen välillä oli 8,0 %, 95 %:n luottamusväli: -2,9, 18,9, ennalta määritetyn 10 %:n vertailukelpoisuusrajan perusteella).
§§ Cimzia 400 mg kahden viikon välein osoittautui paremmaksi verrattuna etanerseptiin, 50 mg kahdesti viikossa, ($p < 0,05$).
**Cimzia verrattuna lumelääkkeeseen $p < 0,001$. Vasteet ja p-arvot on perustuvat logistiseen regressiomalliin.
Puuttuvat tiedot laskettiin MCMC-menetelmään perustuvalla moninkertaisella imputoinnilla. Tulokset koskevat satunnaistettujen tutkittavien joukkoa.

Kaikissa kolmessa tutkimuksessa PASI-75-vaste saavutettiin merkitsevästi suuremmalla osalla Cimzia-hoidossa kuin lumelääkehoidossa viikosta 4 lähtien.

Molemmilla Cimzia-annoksilla osoitettiin tehoa verrattuna lumelääkkeeseen potilaan iästä, sukupuolesta, ruumiinpainosta, BMI:stä, psoriaasin kestosta tai potilaan aikaisemmista systeemisistä tai biologisista hoidoista riippumatta.

Vasteen säilyminen
Niistä CIMPASI-1- ja CIMPASI-2-tutkimusten yhteisanalyysissa mukana olleista potilaista, joilla saavutettiin PASI-75-vaste viikolla 16 ja jotka saivat Cimziaa joko 400 mg (N = 134 [175:stä satunnaistetusta tutkittavasta]) tai 200 mg (N=132 [186:sta satunnaistetusta tutkittavasta]) kahden viikon välein, vasteen säilyttäneitä oli viikolla 48 ensin mainitussa hoitoryhmässä 98,0 % ja toisena mainitussa hoitoryhmässä 87,5 %. Vastaavasti niistä potilaista, joiden PGA-taso oli ”täysin parantunut” tai ”lähes parantunut” viikolla 16 ja jotka saivat Cimziaa 400 mg (N = 103/175) tai 200 mg (N = 95/186) kahden viikon välein, vasteen säilyttäneitä oli viikolla 48 ensin mainitussa hoitoryhmässä 85,9 % ja toisena mainitussa hoitoryhmässä 84,3 %.

Vasteen säilymistä arvioitiin 96 viikon avoimen lisähoitojakson jälkeen (viikko 144). Kaksikymmentäyksi prosenttia kaikista satunnaistetuista tutkittavista katosi seurannasta ennen viikkoa 144. Noin 27 %:lla tutkittavista, jotka pysyivät tutkimuksessa mukana loppuun saakka ja aloittivat avoimen hoitojakson (viikot 48–144) annoksella 200 mg Cimziaa kahden viikon välein, annosta suurennettiin 400 mg:aan Cimziaa kahden viikon välein vasteen säilyttämiseksi. Analyysissa, jossa kaikkia potilaita, joiden hoito oli epäonnistunut, pidettiin hoitoon vastaamattomina, 200 mg Cimziaa kahden viikon välein saaneessa hoitoryhmässä vasteen säilyttäneitä oli 96 viikkoa kestäneen avoimen lisähoitojakson jälkeen 84,5 % tutkittavista, jotka saavuttivat PASI 75 -vasteen viikolla 16 ja

78,4 % tutkittavista, joiden PGA-taso oli viikolla 16 ”täysin parantunut” tai ”lähes parantunut”. Cimziaa 400 mg kahden viikon välein saaneessa ryhmässä, joka sai avoimen hoitojakson alussa Cimziaa 200 mg kahden viikon välein, vasteen säilyttäneitä oli 84,7 % tutkittavista, jotka saavuttivat PASI 75 -vasteen viikolla 16, ja 73,1 % tutkittavista, joiden PGA-taso oli viikolla 16 ”täysin parantunut” tai ”lähes parantunut”.

Hoitoon vastanneiden määrät perustuvat logistiseen regressiomalliin, jossa puuttuvat tiedot laskettiin 48 tai 144 viikon ajalta moninkertaisella imputoinnilla (MCMC-menetelmä) yhdistettynä hoidon epäonnistumisen osalta NRI-menetelmään.

CIMPACT-tutkimuksessa viikolla 16 PASI-75-vasteen saaneilla potilailla, jotka saivat 400 mg Cimziaa kahden viikon välein ja jotka satunnaistettiin uudelleen saamaan joko Cimziaa 400 mg tai 200 mg kahden viikon välein tai lumelääkettä, Cimziaa saaneissa ryhmissä oli prosentuaalisesti enemmän PASI-75-vasteen saavuttaneita viikolla 48 kuin lumelääkeryhmässä (98,0 %, 80,0 % ja 36,0 % ryhmittäin). Viikolla 16 PASI-75-vasteen saaneista, 200 mg Cimziaa kahden viikon välein saaneista potilaista, jotka oli uudelleen satunnaistettu saamaan joko 400 mg Cimziaa neljän viikon välein, 200 mg Cimziaa kahden viikon välein tai lumelääkettä, Cimzia-ryhmissä oli myös suurempi prosenttiosuus PASI-75-vasteen saaneita viikolla 48 kuin lumelääkeryhmässä (88,6 %, 79,5 % ja 45,5 % ryhmittäin). Puuttuvat tiedot korvattiin non-responder imputation (NRI) –menetelmällä.

Elämänlaatu / potilaiden ilmoittamat hoitotulokset
Tilastollisesti merkitsevät parannukset lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 16 lähtötilanteesta alkaen (CIMPASI-1 ja CIMPASI-2) havaittiin DLQI-indeksissä (Dermatology Life Quality Index). Keskimääräinen väheneminen (parantuminen) DLQI-indeksissä lähtötilanteesta alkaen oli -8,9…-11,1, kun Cimzia-annos oli 200 mg kahden viikon välein, ja -9,6…-10,0, kun Cimzia-annos oli 400 mg kahden viikon välein verrattuna lumelääkeryhmään, jossa vastaavat arvot olivat -2,9…-3,3 viikolla 16.

Lisäksi viikolla 16 suurempi osa Cimziaa saaneista potilaista saavutti DLQI-indeksin 0 tai 1 (45,5 % ja 50,6 % ryhmässä 400 mg Cimziaa kahden viikon välein; 47,4 % ja 46,2 % ryhmässä 200 mg Cimziaa kahden viikon välein; 5,9 % ja 8,2 % lumelääkeryhmässä).

Parannus DLQI-indeksissä säilyi viikkoon 144 saakka tai pieneni hiukan.

Lumelääkettä saaneisiin verrattuna Cimzia-hoitoa saaneiden potilaiden ilmoittama paraneminen oli Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)-D -asteikolla suurempi.

Immunogeenisuus

Seuraavat tiedot kuvaavat niiden potilaiden prosenttiosuutta, joiden sertolitsumabipegolin vasta-aineiden testitulosten katsottiin olevan positiivisia ELISA-määrityksessä ja myöhemmin vielä herkemmässä määrityksessä. Nämä tulokset ovat hyvin riippuvaisia määrityksen herkkyydestä ja spesifisyydestä. Määrityksissä havaittu vasta-aineiden (neutraloivat vasta-aineet mukaan lukien) ilmaantuvuus on hyvin riippuvainen monista eri tekijöistä, joita ovat esimerkiksi määrityksen herkkyys ja spesifisyys, testimenetelmä, näytteiden käsittely, näytteiden ottoajankohta, samanaikaiset lääkitykset ja perussairaudet. Näistä syistä alla kuvatuissa tutkimuksissa havaitun sertolitsumabipegolin vasta-aineiden ilmaantuvuuden vertaaminen vasta-aineiden ilmaantuvuuteen muissa tutkimuksissa tai muiden valmisteiden käytön yhteydessä voi antaa harhaanjohtavia tuloksia.

Nivelreuma
Niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, joilla havaittiin vähintään kerran vasta-aineita Cimzia-valmisteelle, oli 9,6 % nivelreumaa koskevissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Noin kolmanneksella vasta-ainepositiivisista potilaista vasta-aineet olivat neutraloivia *in vitro*. Samanaikaista immunosuppressiivista hoitoa (metotreksaatti) saaneille potilaille muodostui vasta-aineita harvemmin kuin potilaille, jotka eivät saaneet immunosuppressiivista hoitoa lähtötilanteesta. Vasta-aineiden muodostumiseen liittyi lääkeaineen pitoisuuden pienenemistä plasmassa ja osalla potilaista tehon heikkenemistä.

Kahdessa pitkäaikaisessa (altistus pisimmillään 5 vuotta) avoimessa tutkimuksessa niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, joilla havaittiin vasta-aineita Cimzia-valmisteelle vähintään kerran, oli 13 % (Cimzia-vasta-aineiden muodostus oli tilapäistä 8,4 prosentilla ja pysyvää 4,7 prosentilla kaikista potilaista). Niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, jotka olivat vasta-ainepositiivisia ja joilla plasman lääkeainepitoisuus oli laskenut pysyvästi, oli 9,1 %.. Kuten lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, vasta-ainepositiivisuuteen liittyi osalla potilaista tehon heikkenemistä.

Faasin III tutkimustietoihin perustuva farmakodynaaminen malli ennustaa, että noin 15 %:lle potilaista kehittyy vasta-aineita kuuden kuukauden kuluessa, kun heidän hoitonsa toteutetaan suositellulla annoksella (aloitusannoksen jälkeen 200 mg kahden viikon välein) ilman samanaikaista metotreksaattihoitoa. Tämä potilasosuus pienenee, kun samanaikaisen metotreksaattihoidon annosta suurennetaan. Nämä tulokset ovat melko samansuuntaiset havaittujen tietojen kanssa.

Nivelpsoriaasi
Niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, joilla havaittiin vähintään kerran vasta-aineita Cimzia-valmisteelle viikolle 24 asti, oli 11,7 % faasin III lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui nivelpsoriaasipotilaita. Vasta-aineiden muodostumiseen liittyi lääkeaineen pitoisuuden pienenemistä plasmassa.

Koko tutkimuksen (pisimmillään 4 vuoden altistuksen) aikana niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, joilla havaittiin vähintään kerran vasta-aineita Cimzia-valmisteelle, oli 17,3 % (Cimzia-vasta-aineiden muodostus oli tilapäistä 8,7 %:lla ja pysyvää 8,7 %:lla). Niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, jotka olivat vasta-ainepositiivisia ja joilla plasman lääkeainepitoisuus oli laskenut pysyvästi, oli 11,5 %.

Läiskäpsoriaasi
Lumelääkkeellä ja vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa faasin III tutkimuksissa Cimzia-vasta-aineille vähintään kerran positiivisia potilaita oli enintään 48 viikon hoidon aikana 8,3 % (22/265) ryhmässä, joka sai Cimziaa 400 mg kahden viikon välein, ja 19,2 % (54/281) ryhmässä, joka sai Cimziaa 200 mg kahden viikon välein. CIMPASI-1- ja CIMPASI-2-tutkimuksissa kuusikymmentä potilasta oli vasta-aine-positiivisia; 27:ltä näistä potilaista voitiin määrittää neutraloivat vasta-aineet ja tulos oli positiivinen. Vasta-ainepositiivisuutta havaittiin ensimmäisen kerran avoimella hoitojaksolla 2,8 %:lla (19/668) potilaista. Vasta-ainepositiivisuuteen liittyi pienentynyt lääkepitoisuus plasmassa ja joillakin potilailla lääkkeen heikentynyt teho.

Aksiaalinen spondylartriitti
AS001
Aksiaalista spondylartriittia (alaryhminä selkärankareuma ja röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti) sairastavilla potilailla tehdyssä faasin III lumekontrolloidussa AS001-tutkimuksessa niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, joilla havaittiin vähintään kerran vasta-aineita Cimzia-valmisteelle viikkoon 24 mennessä, oli 4,4 %. Vasta-aineiden muodostumiseen liittyi lääkeaineen pitoisuuden pienenemistä plasmassa.

Niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, joilla havaittiin vähintään kerran vasta-aineita Cimzia-valmisteelle koko tutkimuksen aikana (kesto enintään 192 viikkoa), oli 9,6 % (Cimzia-vasta-aineiden muodostus oli tilapäistä 4,8 %:lla ja pysyvää 4,8 %:lla). Niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, jotka olivat vasta-ainepositiivisia ja joilla plasman lääkeainepitoisuus oli laskenut pysyvästi, oli arviolta 6,8 %.

AS0006 ja C-OPTIMISE
Herkempää ja lääketolerantimpaa määritystä käytettiin ensimmäisen kerran AS0006-tutkimuksessa (ja myöhemmin myös C-OPTIMISE-tutkimuksessa). Tämän seurauksena suuremmassa osassa näytteitä todettiin mitattavissa olevia Cimzia-vasta-ainepitoisuuksia, joten suurempi määrä potilaita luokiteltiin vasta-ainepositiivisiksi. AS0006-tutkimuksessa Cimzia-vasta-ainepositiivisten potilaiden kokonaismäärä oli 97 % (248/255 potilasta) enintään 52 viikon pituisen hoidon jälkeen. Vain suurimmat titterit olivat yhteydessä pienentyneisiin Cimzia-pitoisuuksiin plasmassa. Tehoon kohdistuvaa vaikutusta ei kuitenkaan havaittu. C-OPTIMISE-tutkimuksesta saatiin Cimzia-vasta-

aineiden osalta samankaltaisia tuloksia. C-OPTIMISE-tutkimuksen tulokset myös osoittivat, että Cimzia-annoksen pienentäminen tasolle 200 mg neljän viikon välein ei vaikuttanut immunogeenisuustuloksiin.

Noin 22 %:lla (54/248) AS0006-tutkimukseen osallistuneista potilaista, jotka olivat Cimzia-vasta-ainepositiivisia, oli neutraloiviksi luokiteltuja vasta-aineita. Neutraloivia vasta-aineita ei arvioitu C-OPTIMISE-tutkimuksessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Plasman sertolitsumabipegolipitoisuudet olivat yleisesti suhteessa annokseen. Nivelreuma- ja psoriaasipotilaiden farmakokinetiikan havaittiin olevan samankaltainen kuin terveiden tutkimushenkilöiden.

Imeytyminen
Kun sertolitsumabipegolia annetaan ihon alle, plasman huippupitoisuudet saavutetaan 54–171 tunnissa injektion jälkeen. Sertolitsumabipegolin biologinen hyötyosuus (F) on ihon alle annettuna noin 80 % (vaihteluväli 76–88 %) verrattuna valmisteen antamiseen laskimoon.

Jakautuminen
Populaatiofarmakokineettisessä analyysissa näennäiseksi jakautumistilavuudeksi (V/F) arvioitiin 8,01 litraa nivelreumaa sairastavilla potilailla ja 4,71 litraa läiskäpsoriaasipotilailla.

Biotransformaatio ja eliminaatio
Pegylaatio, PEG-polymeerien kovalenttinen kiinnittyminen peptideihin, viivästyttää näiden partikkelien eliminaatiota verenkierrosta useilla mekanismeilla, kuten munuaispuhdistuman heikkenemisellä, proteolyysin vähenemisellä ja immunogeenisuuden vähenemisellä. Tämän mukaisesti sertolitsumabipegoli on polyetyleeniglykoliin konjugoitu Fab'-vasta-ainefragmentti ja tarkoituksena on pidentää Fab'-fragmentin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika plasmassa vastaavaksi kuin koko vasta-ainevalmisteen puoliintumisaika. Terminaalisen eliminaatiovaiheen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli kaikilla tutkituilla annoksilla noin 14 vuorokautta.

Puhdistuman arvioitiin nivelreumapotilaiden populaatiofarmakokineettisessä analyysissa olleen ihon alle annetun annoksen jälkeen 21,0 ml/h, jolloin yksilöiden välinen vaihtelu on 30,8 % (CV) ja antokertojen välinen vaihtelu 22,0 %. Aiemmin käytetyllä ELISA-menetelmällä arvioituna vasta-aineiden muodostuminen sertolitsumabipegolia vastaan johti puhdistuman suurenemiseen noin kolminkertaiseksi. Yksittäisen 40 kg:n painoisen nivelreumapotilaan puhdistuma oli 29 % pienempi ja 120 kg:n painoisen nivelreumapotilaan puhdistuma oli 38 % suurempi 70 kg:n painoiseen henkilöön verrattuna. Puhdistuma psoriaasipotilailla oli ihon alle annetun annoksen jälkeen 14 ml/h, jolloin yksilöiden välinen vaihtelu oli 22,2 % (CV).

Fab'-fragmentti sisältää proteiiniyhdisteitä ja sen oletetaan hajoavan proteolyysin kautta peptideiksi ja aminohapoiksi. Dekonjugoitunut PEG-osa eliminoituu plasmasta nopeasti ja erittyy tuntemattomassa määrin munuaisten kautta.

Erityispotilasryhmät
Munuaisten vajaatoiminta
Erityisiä kliinisiä tutkimuksia, joilla arvioitaisiin munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta sertolitsumabipegolin tai sen PEG-osan farmakokinetiikkaan, ei ole tehty. Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastaviin potilaisiin perustuva populaatiofarmakokineettinen analyysi ei kuitenkaan viitannut kreatiniinipuhdistumaan kohdistuviin vaikutuksiin. Annossuositusten antamiseen keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidossa ei ole riittävästi tietoa. Sertolitsumabipegolin PEG-osan farmakokinetiikan oletetaan olevan riippuvainen munuaisten toiminnasta, mutta sitä ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta
Erityisiä kliinisiä tutkimuksia, joilla arvioitaisiin maksan vajaatoiminnan vaikutusta sertolitsumabipegolin farmakokinetiikkaan, ei ole tehty.

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)
Iäkkäillä potilailla ei ole tehty erityisiä kliinisiä tutkimuksia, mutta ikään liittyviä vaikutuksia ei havaittu nivelreumapotilailla tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa 78 tutkittavista (13,2 % potilaista) oli vähintään 65-vuotiaita ja iäkkäin tutkimuspotilas 83-vuotias. Ikään liittyviä vaikutuksia ei havaittu aikuisilla läiskäpsoriaasipotilailla tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissa.

Sukupuoli
Sukupuoli ei vaikuttanut sertolitsumabipegolin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Koska puhdistuma on pienempi, jos paino on alhaisempi, naisten systeeminen altistus sertolitsumabipegolille saattaa yleensä olla jonkin verran suurempi kuin miehillä.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet
Faasien II ja III kliinisten tutkimustietojen perusteella nivelreumapotilailla määriteltiin populaation altistus–vastesuhde plasman annosvälinaikaisen keskimääräisen sertolitsumabipegolipitoisuuden (C_{avg}) ja tehon (ACR 20 vasteen saaneen määritelmä) välillä. Tyypillinen annosvälin aikainen pitoisuus plasmassa (C_{avg}), joka sai aikaan puolet ACR 20 -vasteen suurimmasta todennäköisyydestä (EC50), oli 17 µg/ml (95 %:n luottamusväli: 10–23 µg/ml). Vastaavasti faasin III kliinisten tutkimustietojen perusteella psoriaasipotilailla määriteltiin populaation altistus–vastesuhde plasman sertolitsumabipegolipitoisuuden ja PASI–indeksin välillä: EC90 oli 11,1 µg/ml.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Valmisteen turvallisuutta selvittänyt ei-kliininen pivotaalitutkimus tehtiin cynomolgus-apinoilla. Histopatologinen tutkimus paljasti rotilla ja apinoilla ihmiselle annettavia annoksia suuremmilla annoksilla solujen vakuolisaatiota, jota esiintyi useissa elimissä lähinnä makrofageissa (imusolmukkeissa, injektiokohdassa, pernassa, lisämunuaisissa, kohdussa, kohdunkaulassa, aivokammion suonipunoksessa ja suonipunoksen epiteelisoluissa). Tämä löydös johtui todennäköisesti polyetyleeniglykoliosan soluunotosta. Ihmisen vakuoleja sisältävien makrofagien toiminnalliset tutkimukset *in vitro* osoittivat, että kaikki tutkitut toiminnot olivat säilyneet. Rotilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että yli 90 % annetusta polyetyleeniglykolista eliminoitui kerta-annoksen jälkeisten kolmen kuukauden aikana, ja virtsa oli tällöin tärkein eliminaatioreitti.

Sertolitsumabipegoli ei ristireagoi jyrsijän TNF:n kanssa. Toksikologisia reproduktiotutkimuksia on siksi tehty rotan TNF:n tunnistavalla homologisella reagenssilla. Näiden tietojen merkitys ihmiseen kohdistuvan riskin arvioinnin kannalta saattaa olla vähäinen. Rotilla ei havaittu emon hyvinvointiin tai naaraan hedelmällisyyteen, alkioon tai sikiöön, syntymän aikaisiin tai sen jälkeisiin lisääntymisindekseihin kohdistuvia haittoja käytettäessä jyrsijän anti-rotta-TNF-α:n PEGyloitua Fab'-fragmenttia (cTN3 PF) pitkäkestoisen TNF-α-suppression jälkeen. Urosrotilla havaittiin siittiöiden liikkuvuuden vähenemistä ja tendenssimäisesti siittiömäärän vähenemistä.

Jakautumistutkimukset ovat osoittaneet, että cTN3 PF:n erittyminen istukan ja maidon kautta sikiöön ja vastasyntyneen verenkiertoon on vähäistä. Sertolitsumabipegoli ei sitoudu vastasyntyneen Fc-reseptoriin (FcRn). Tiedot istukan läpäisevyysmallista *ex vivo* viittaavat lievään tai merkityksettömään sertolitsumabipegolin siirtymiseen sikiötilaan. Lisäksi on tehty FcRn-välitteisiä transsytoosikokeita soluilla, jotka on transfektoitu ihmisen FcRn-reseptorilla. Transsytoosin havaittiin näissä kokeissa olevan merkityksetöntä (ks. kohta 4.6).

Prekliinisissä tutkimuksissa ei osoitettu mutageenisuutta eikä klastogeenisuutta. Sertolitsumabipegolilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaatti
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.
Katso myös kohdasta 6.4 käyttöaika säilytettäessä huoneenlämmössä (enintään 25 °C).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 ºC).
Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Esitäytettyjä kyniä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) valolta suojattuna yhden enintään 10 vuorokauden mittaisen ajanjakson ajan, jonka jälkeen esitäytetyt kynät **on käytettävä tai hävitettävä.**

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Yhden ml:n (200 mg sertolitsumabipegolia sisältävä) esitäytetty kynä (AutoClicks, tyypin I lasia), jossa männän pysäytin (bromobutyylikumia). Neulan suojus on styreenibutadieenikumia ja sisältää luonnonkumin (lateksin) johdannaista (ks. kohta 4.4).

Pakkaus, jossa 2 esitäytettyä kynää ja 2 alkoholipyyhettä.
Kerrannaispakkaus, jossa 6 (3 x 2) esitäytettyä kynää ja 6 (3 x 2) alkoholipyyhettä.
Kerrannaispakkaus, jossa 10 (5 x 2) esitäytettyä kynää ja 10 (10 x 2) alkoholipyyhettä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pakkausselosteessa on annettu tarkat tiedot Cimzia-pistoksen valmistelusta ja annosta esitäytetyn kynän avulla.
Tämä lääkevalmiste on yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
BE-1070 Bryssel
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1. lokakuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. toukokuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla http://www.ema.europa.eu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, säiliö annostelulaitteeseen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi säiliö annostelulaitteeseen sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia yhdessä ml:ssa.

Sertolitsumabipegoli on rekombinantti, humanisoitu Fab'-vasta-ainefragmentti tuumorinekroositekijä alfaa (TNF-α) vastaan. Fab'-fragmentti tuotetaan *Escherichia coli* -bakteerissa ja konjugoidaan polyetyleeniglykoliin (PEG).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai keltainen liuos. Liuoksen pH on noin 4,7.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma
Cimzia yhdessä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu

- aikuispotilaiden keskivaikean tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon, kun vaste taudinkulkua muuttaviin reumalääkkeisiin (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD), kuten metotreksaattiin, ei ole ollut riittävä. Cimzia voidaan antaa monoterapiana, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai jos metotreksaattihoidon jatkaminen ei sovi potilaalle.

- aikuisten vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon, silloin kun potilas ei ole saanut aiempaa hoitoa metotreksaatilla tai muilla taudinkulkua muuttavilla reumalääkkeillä.

Cimzian, kun sitä on annettu yhdistelmänä metotreksaatin kanssa, on osoitettu hidastavan nivelvaurioiden radiografista etenemistä ja parantavan fyysistä toimintakykyä.

Aksiaalinen spondylartriitti
Cimzia on tarkoitettu aikuispotilaiden vaikeiden, aktiivisten aksiaalisten spondylartriittien hoitoon, ja näitä ovat:

Selkärankareuma (eli röntgenpositiivinen aksiaalinen spondylartriitti)
Cimzia on tarkoitettu aikuispotilaiden vaikean, aktiivisen selkärankareuman hoitoon, kun tulehduskipulääkkeillä (NSAIDit) ei ole saatu riittävää hoitovastetta tai kun potilas ei siedä niitä.

Aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (eli röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti)
Cimzia on tarkoitettu niiden aikuispotilaiden vaikean, aktiivisen röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin hoitoon, joilla on objektiivisia tulehduksen merkkejä magneettikuvissa (MRI) ja/tai suurentunut C-reaktiivisen proteiinin (CRP) arvo, silloin kun tulehduskipulääkkeillä (NSAIDit) ei ole saatu riittävää hoitovastetta tai kun potilas ei siedä niitä.

Nivelpsoriaasi
Cimzia yhdessä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu aikuispotilaiden aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon, kun vaste aiemmin käytettyyn taudinkulkua muuttavaan reumalääkehoitoon (DMARD) ei ole ollut riittävä.

Cimzia voidaan antaa monoterapiana, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai jos metotreksaattihoidon jatkaminen ei sovi potilaalle.

Läiskäpsoriaasi
Cimzia on tarkoitettu keskivaikeaan tai vaikeaan läiskäpsoriaasiin aikuisille, joille voidaan antaa systeemistä hoitoa.

Tarkemmat tiedot hoitovaikutuksista, ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava ja toteutettava Cimzian käyttöaiheissa mainittujen sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin seurannassa. Potilaille on annettava erityinen muistutuskortti.

Annostus

Nivelreuma, nivelpsoriaasi, aksiaalinen spondylartriitti, läiskäpsoriaasi
Aloitusannos
Cimzia-hoidon suositeltu aloitusannos aikuispotilaille on 400 mg (annetaan kahtena 200 mg:n injektiona ihon alle) viikoilla 0, 2 ja 4. Nivelreumassa ja nivelpsoriaasissa metotreksaattihoitoa jatketaan tarvittaessa Cimzia-hoidon aikana.

Ylläpitoannos
Nivelreuma
Aloitusannoksen jälkeen Cimzia-hoidon suositeltu ylläpitoannos nivelreumaa sairastaville aikuisille on 200 mg kahden viikon välein. Kliinisen vasteen vahvistuttua voidaan harkita vaihtoehtoista ylläpitoannostusta 400 mg neljän viikon välein. Metotreksaattihoitoa jatketaan tarvittaessa Cimzia-hoidon aikana.

Aksiaalinen spondylartriitti
Aloitusannoksen jälkeen Cimzia-hoidon suositeltu ylläpitoannos aksiaalista spondylartriittia sairastaville aikuisille on 200 mg kahden viikon välein tai 400 mg neljän viikon välein. Kun Cimzia-hoito on jatkunut vähintään vuoden, voidaan harkita ylläpitoannoksen pienentämistä tasolle 200 mg neljän viikon välein, mikäli potilas on saavuttanut pitkäkestoisen remission (ks. kohta 5.1).

Nivelpsoriaasi
Aloitusannoksen jälkeen Cimzia-hoidon suositeltu ylläpitoannos nivelpsoriaasia sairastaville aikuisille on 200 mg kahden viikon välein. Kliinisen vasteen vahvistuttua voidaan harkita vaihtoehtoista ylläpitoannostusta 400 mg neljän viikon välein. Metotreksaattihoitoa jatketaan tarvittaessa Cimzia-hoidon aikana.

Käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että kliininen vaste edellä mainituissa käyttöaiheissa saavutetaan tavallisesti 12 hoitoviikon kuluessa. Jos potilaalla ei todeta hyötyä hoidosta ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin uudelleen.

Läiskäpsoriaasi
Aloitusannoksen jälkeen Cimzia-annoksen ylläpitoannos läiskäpsoriaasia sairastaville aikuisille on 200 mg kahden viikon välein. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 400 mg kahden viikon välein, jos potilaalla on riittämätön vaste (ks. kohta 5.1).

Läiskäpsoriaasia sairastavista potilaista käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että kliininen hoitovaste saavutetaan tavallisesti 16 hoitoviikon kuluessa. Jos potilaalla ei todeta hyötyä hoidosta ensimmäisten 16 hoitoviikon aikana, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin uudelleen. Joidenkin hoidon alussa osittaista hoitovastetta osoittaneiden potilaiden hoitovaste voi myöhemmin parantua, jos hoito jatkuu yli 16 viikon ajan.

Ottamatta jäänyt annos
Jos potilaalta jää annos ottamatta, häntä on neuvottava pistämään seuraava Cimzia-annos heti, kun hän huomaa unohtaneensa sen ja jatkamaan sen jälkeen annosten pistämistä annetun ohjeen mukaisesti.

Erityisryhmät
Pediatriset potilaat (< 18-vuotiaat)
Cimzian turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)
Annosta ei tarvitse muuttaa. Populaatiofarmakokineettiset analyysit eivät viitanneet siihen, että iällä olisi vaikutusta (ks. kohta 5.2).

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta
Cimzia-injektionestettä ei ole tutkittu näillä potilasryhmillä. Annostussuosituksia ei voida antaa (ks. kohta 5.2).

Antotapa
Annostelulaitteen säiliön kokonaissisällön (1 ml) saa antaa vain ihonalaisena injektiona sähkömekaanisella ava-injektiolaitteella. Sopivia pistoskohtia ovat reisi tai vatsa.

Cimzia-injektioneste, liuos, säiliö annostelulaitteeseen on tarkoitettu kertakäyttöön sähkömekaanisella injektiolaitteella, jonka nimi on ava. Kun potilas on saanut riittävän opastuksen injektiotekniikkaan, hän voi pistää pistoksen itse käyttämällä sähkömekaanista ava-injektiolaitetta ja kertakäyttöistä säiliötä annostelulaitteeseen, jos lääkäri arvioi sen asianmukaiseksi ja potilas on tarvittavassa lääkärin seurannassa. Lääkärin pitää keskustella potilaan kanssa siitä, mikä vaihtoehtoisista injektiolaitteista on sopivin.

Alustava Ava-injektiolaitteen ensimmäinen versio ei tue kahden viikon välein annettavaa 400 mg:n ylläpitoannosta (läiskäpsoriaasi) tai pienempää 200 mg:n ylläpitoannosta neljän viikon välein (aksiaalinen spondylartriitti). Jos potilasta hoidetaan näillä ylläpitoannoksilla, lääkäriä neuvotaan käyttämään Ava Connect -versiota ava-injektiolaitteen ava Connect -versiota tai muita menetelmiä.

Lääkkeen annostelussa on noudatettava pakkausselosteen lopussa ja sähkömekaanisen ava-injektiolaitteen ohjekirjassa olevia käyttöohjeita.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivisessa vaiheessa oleva tuberkuloosi tai muu vaikea infektio, kuten sepsis tai opportunisti-infektiot (ks. kohta 4.4).

Keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokat III tai IV) (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys
Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot
Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin infektioiden, kuten tuberkuloosin, oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ennen Cimzia-hoitoa, sen aikana ja jälkeen. Koska sertolitsumabipegolin eliminaatio voi kestää jopa 5 kuukautta, seurantaa on jatkettava koko tämän ajan (ks. kohta 4.3).

Cimzia-hoitoa ei saa aloittaa potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä aktiivisessa vaiheessa oleva infektio, krooninen tai paikallinen infektio mukaan lukien, ennen kuin infektio on saatu hallintaan (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalle kehittyy uusi infektio Cimzia-hoidon aikana, hänen tilaansa on seurattava tarkoin. Jos potilaalle kehittyy uusi vakava infektio, Cimzian anto on lopetettava siihen saakka, kunnes infektio on saatu hallintaan. Lääkärin on oltava varovainen harkitessaan Cimzia-hoitoa potilaalle, jolla on aiemmin ollut toistuvia tai opportunistisia infektioita tai taustalla oleva sairaus, joka saattaa altistaa hänet infektioille, immunosuppressiivisten lääkkeiden samanaikainen käyttö mukaan lukien.

Nivelreumaa sairastavilla potilailla ei välttämättä esiinny heidän sairautensa ja samanaikaisten lääkitysten vuoksi infektion tyypillisiä oireita, kuten kuumetta. Infektion, etenkin vakavan infektion epätyypillisten kliinisten ilmenemismuotojen, varhainen havaitseminen on siksi erittäin tärkeää, jotta diagnoosin ja hoidon aloittamisen viive voidaan minimoida.

Cimzia-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu vakavia infektioita, kuten sepsistä ja tuberkuloosia (miliaarituberkuloosi, hajapesäkkeinen tuberkuloosi ja ekstrapulmonaalinen tuberkuloosi mukaan lukien) sekä opportunisti-infektioita (esim. histoplasmoosia, nokardiaa, kandidiaasia). Osa näistä tapauksista on johtanut kuolemaan.

Tuberkuloosi
Kaikki potilaat on tutkittava aktiivisen ja inaktiivisen (piilevän) tuberkuloosi-infektion varalta ennen Cimzia-hoidon aloittamista. Tutkimuksessa on selvitettävä tarkoin potilaan aiemmat terveystiedot, kuten potilaan aiemmin sairastama tuberkuloosi tai aiempi mahdollinen kontakti aktiivista tuberkuloosia sairastavan kanssa ja potilaan aiemmin ja/tai parhaillaan saama immunosuppressiivinen hoito. Kaikille potilaille on tehtävä asianmukaiset seulontatestit, esim. ihoon tehtävä tuberkuliinikoe ja keuhkokuvaus (mahdollisesti paikallisten suositusten mukaisesti). Näiden testien tekeminen suositellaan kirjaamaan muistutuskorttiin. Lääkettä määrääviä muistutetaan väärän negatiivisen tuberkuliinikokeen vaarasta, etenkin vaikeasti sairailla tai immuunipuutteisilla potilailla.

Jos potilaalla todetaan aktiivinen tuberkuloosi ennen Cimzia-hoitoa tai sen aikana, hoitoa ei saa aloittaa, tai se on keskeytettävä (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalla epäillään piilevää tuberkuloosia, on syytä konsultoida tuberkuloosin hoitoon perehtynyttä lääkäriä. Kaikissa alla mainituissa tilanteissa Cimzia-hoidon hyöty–riski-suhde on arvioitava hyvin tarkoin.

Jos todetaan piilevä tuberkuloosi, asianmukainen tuberkuloosihoito on aloitettava paikallisten suositusten mukaisesti ennen Cimzia-hoidon aloittamista.
Tuberkuloosilääkitystä on harkittava ennen Cimzia-hoidon aloittamista myös silloin, jos potilaalla on aiemmin ollut piilevä tai aktiivinen tuberkuloosi eikä riittävää hoitoa voida varmistaa, sekä silloin, jos potilaalla on merkittäviä tuberkuloosin riskitekijöitä huolimatta negatiivisesta testituloksesta piilevän tuberkuloosin suhteen. Biologisten kokeiden tekemistä tuberkuloosin seulomiseksi on harkittava ennen Cimzia-hoidon aloittamista, jos piilevä tuberkuloosi on mahdollinen BCG-rokotuksesta huolimatta.

TNF:n estäjällä, myös Cimzialla, hoidetuilla potilailla on ilmennyt aktiivista tuberkuloosia aiemmin tai samanaikaisesti annetusta tuberkuloosin estohoidosta huolimatta. Joillekin potilaille, joiden aktiivinen tuberkuloosi on hoidettu tuloksellisesti, on Cimzia-hoidon aikana kehittynyt tuberkuloosi uudestaan.

Potilaita on kehotettava kääntymään lääkärin puoleen, jos heille ilmaantuu Cimzia-hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosiin viittaavia löydöksiä/oireita (esim. pitkittyvää yskää, kuihtumista/painon laskua, lievää kuumeilua, haluttomuutta).

Hepatiitti B -viruksen (HBV) reaktivaatio
Hepatiitti B:n reaktivaatiota on ilmennyt potilailla, jotka ovat saaneet TNF:n estäjää, mukaan lukien sertolitsumabipegolia, ja jotka ovat tämän viruksen kroonisia kantajia (ts. pinta-antigeenipositiivisia). Jotkut tapauksista ovat johtaneet kuolemaan.

Potilailta pitää testata HBV-infektio ennen Cimzia-hoidon aloittamista. Jos HBV-infektiotestin tulos on positiivinen, on suositeltavaa konsultoida hepatiitti B:n hoitoon erikoistunutta lääkäriä.

HBV:n kantajia, joille Cimzia-hoito on tarpeen, pitää tarkkailla huolellisesti aktiivisen HBV-infektion merkkien ja oireiden varalta koko hoidon ajan sekä useita kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen. Ei ole olemassa riittäviä tietoja HBV:tä kantavien potilaiden HBV-reaktivaation estosta käytettäessä viruslääkkeitä samanaikaisesti TNF:n estäjähoidon kanssa. Jos potilaalle kehittyy HBV-infektion reaktivaatio, Cimzia-hoito lopetetaan ja potilaalle aloitetaan tehokas antiviraalinen lääkitys sekä asianmukainen supportiivinen hoito.

Pahanlaatuiset kasvaimet ja lymfoproliferatiiviset sairaudet
TNF:n estäjien mahdollista osuutta pahanlaatuisten kasvainten kehittymiseen ei tiedetä. Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan hoitoa TNF:n estäjillä potilaille, joilla on aiemmin ollut pahanlaatuisia kasvaimia, tai kun harkitaan hoidon jatkamista, kun potilaalle on kehittynyt pahanlaatuinen kasvain.

TNF:n estäjiä saaneilla potilailla lymfoomien, leukemian tai muiden pahanlaatuisten kasvainten mahdollista riskiä ei tämänhetkisen tietämyksen perusteella voida sulkea pois.

Cimzialla ja muilla TNF:n estäjillä tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa lymfoomaa ja muita pahanlaatuisia kasvaimia on havaittu useammin TNF:n estäjiä saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla verrokeilla (ks. kohta 4.8). Potilailla, jotka ovat saaneet TNF:n estäjiä niiden markkinoille tulon jälkeen, on raportoitu leukemiatapauksia. Pitkään hyvin aktiivista tulehdussairautta sairastaneilla nivelreumapotilailla on suurentunut lymfooma- ja leukemiariski, mikä vaikeuttaa riskin arviointia.

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on ollut aiemmin pahanlaatuisia kasvaimia, tai potilailla, joiden hoitoa jatketaan Cimzia-lääkityksen aikana ilmenneestä pahanlaatuisesta kasvaimesta huolimatta.

Ihosyövät
Melanoomaa ja merkelinsolukarsinoomaa on raportoitu TNF:n estäjillä hoidetuilla potilailla, sertolitsumabipegoli mukaan luettuna (ks. kohta 4.8). Säännöllisin väliajoin toistuvaa ihon tutkimista suositellaan etenkin potilailta, joilla on ihosyövän riskitekijöitä.

Pahanlaatuiset kasvaimet lapsipotilailla
Pahanlaatuisia kasvaimia on raportoitu lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (≤ 22-vuotiailla), jotka ovat saaneet TNF:n estäjiä (hoidon alkaessa ikä ollut ≤ 18 vuotta) näiden markkinoille tulon jälkeen. Osa näistä tapauksista on johtanut potilaan kuolemaan. Noin puolet raportoiduista pahanlaatuisista kasvaimista oli lymfoomia. Muissa tapauksissa esiintyi monia erilaisia pahanlaatuisia kasvaimia, myös harvinaisia pahanlaatuisia kasvaimia, jotka liittyvät tavallisesti immuunisupressioon. TNF:n estäjiä saaneilla lapsilla ja nuorilla pahanlaatuisten kasvainten riskiä ei voida sulkea pois.

TNF:n estäjillä hoidetuilla potilailla on markkinoilletulon jälkeen raportoitu hepatospleenistä T-solulymfoomaa (HSTCL). Tämä harvinainen T-solulymfooma on taudinkuvaltaan hyvin

aggressiivinen ja tavallisesti fataali. Suurin osa TNF:n estäjillä raportoiduista tapauksista ilmeni Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla nuorilla tai nuorilla aikuisilla miehillä. Lähes kaikkia näistä potilaista oli hoidettu immunosuppressanteilla – atsatiopriinilla ja/tai 6-merkaptopuriinilla – samanaikaisesti TNF:n estäjän kanssa joko diagnoosihetkellä tai sitä ennen. Hepatospleenisen T-solulymfooman kehittymisen riskiä ei voida poissulkea potilailla, joita hoidetaan Cimzialla.

Krooninen keuhkoahtaumatauti (COPD)
Toisen TNF:n estäjän, infliksimabin, käyttöä arvioivassa eksploratiivisessa kliinisessä tutkimuksessa keskivaikeaa tai vaikeaa kroonista keuhkoahtaumatautia (COPD) sairastavilla potilailla raportoitiin pahanlaatuisia kasvaimia, lähinnä keuhkojen tai pään ja kaulan kasvaimia, useammin infliksimabihoitoa saaneilla potilailla kuin verrokeilla. Kaikki potilaat olivat aiemmin tupakoineet runsaasti. TNF:n estäjien käytössä on siksi oltava varovainen hoidettaessa kroonista keuhkoahtaumatautia sairastavia potilaita sekä potilaita, joilla pahanlaatuisten kasvainten riski on suurentunut runsaan tupakoinnin vuoksi.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
Cimzia on vasta-aiheinen keskivaikeaa tai vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohta 4.3). Toisella TNF:n estäjällä tehdyssä kliinisessä lääketutkimuksessa havaittiin kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuvan kuolleisuuden lisääntymistä. Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa on ilmoitettu myös Cimzia-hoitoa saaneilla nivelreumaa sairastavilla potilailla. Cimzia-valmistetta on annettava varoen lievää sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka I tai II) sairastaville potilaille. Jos potilaalle kehittyy uusia kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireita tai aiemmat oireet pahenevat, Cimzia-hoito on lopetettava.

Hematologiset reaktiot
TNF:n estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu harvinaisina tapauksina pansytopeniaa, mukaan lukien aplastista anemiaa. Vereen kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten potilaan hoidon kannalta merkittäviä sytopenioita (esim. leukopeniaa, pansytopeniaa, trombosytopeniaa) on ilmoitettu Cimzia-hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Kaikkia potilaita on neuvottava hakeutumaan heti lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy veren dyskrasiaan tai infektioon viittaavia löydöksiä tai oireita (esim. pitkittynyttä kuumetta, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta) Cimzia-hoidon aikana. Potilaan Cimzia-hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos veriarvojen merkittävät poikkeavuudet varmistuvat.

Neurologiset vaikutukset
TNF:n estäjien käyttöön on liittynyt harvinaisina tapauksina uusien kliinisten oireiden ilmaantumista tai aiempien kliinisten oireiden pahenemista ja/tai kuvantamalla todettu demyelinaatiosairaus, multippeliskleroosi mukaan lukien. Jos potilaalla on jo ennestään olemassa oleva tai vasta äskettäin ilmennyt demyelinaatiosairaus, TNF:n estäjähoidon hyötyjä ja riskejä on harkittava tarkoin ennen Cimzia-hoidon aloittamista. Cimzia-hoitoa saaneilla on ilmoitettu harvinaisina tapauksina neurologisia häiriöitä, kuten kouristuskohtauksia, hermotulehduksia ja perifeeristä neuropatiaa.

Yliherkkyys
Cimzia-valmisteen antamisen jälkeen harvinaisina haittavaikutuksina on raportoitu vaikeita yliherkkyysreaktioita. Osa näistä reaktioista ilmaantui ensimmäisen Cimzia-injektion jälkeen. Jos vaikeita reaktioita ilmenee, Cimzia-valmisteen antaminen on lopetettava heti ja aloitettava asianmukainen hoito.

Cimzian käytöstä potilaille, joilla on esiintynyt vaikeita yliherkkyysreaktioita muille TNF:n estäjille, on vähän tietoja, joten tällaisten potilaiden hoidossa on oltava varovainen.

Herkkyys lateksille
Cimzia-annostelulaitteen säiliön irrotettavan korkin sisällä oleva neulan suojus sisältää luonnonkumin (lateksin) johdannaista (ks. kohta 6.5). Luonnonkumin kanssa kosketuksiin joutuminen voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita lateksille herkistyneille henkilöille. Cimzia-annostelulaitteen irrotettavassa korkissa ei ole tähän mennessä havaittu antigeenistä lateksiproteiinia.

Yliherkkyysreaktioiden mahdollista riskiä ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois lateksille herkistyneillä henkilöillä.

Immunosuppressio
Koska tuumorinekroositekijä (TNF) välittää tulehdusreaktiota ja muuntaa solujen immuunivastetta, TNF:n estäjiin, myös Cimzia-hoitoon, liittyy mahdollisesti immunosuppressiota, joka vaikuttaa elimistön vastustuskykyyn infektioita ja pahanlaatuisia kasvaimia vastaan.

Autoimmuniteetti
Cimzia-hoito voi johtaa tumavasta-aineiden muodostumiseen ja melko harvinaisissa tilanteissa SLE-tyyppisen oireyhtymän kehittymiseen (ks. kohta 4.8). Pitkäaikaisen Cimzia-hoidon vaikutusta autoimmuunisairauksien kehittymiseen ei tiedetä. Jos potilaalle kehittyy SLE-tyyppiseen oireyhtymään viittaavia oireita Cimzia-hoidon jälkeen, hoito on lopetettava. Cimzia-hoitoa ei ole tutkittu erityisesti SLE-potilasryhmässä (ks. kohta 4.8).

Rokotukset
Cimzia-hoitoa saaville potilaille voidaan antaa rokotuksia, ei kuitenkaan eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. Cimzia-hoitoa saaneiden potilaiden vasteesta eläviä taudinaiheuttajia sisältäville rokotteille tai infektion toissijaisesta tarttumisesta elävästä rokotteesta ei ole tietoa. Cimzia-hoidon aikana ei saa antaa samanaikaisesti eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita.

Lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa reumapotilailla todettiin samanlainen vasta-ainevaste Cimzia- ja lumeryhmän välillä, kun pneumokokkipolysakkaridirokotetta ja influenssarokotetta annettiin samanaikaisesti Cimzian kanssa. Kuitenkin Cimziaa ja metotreksaattia saavilla potilailla oli matalampi humoraalinen vaste verrattuna pelkästään Cimziaa saaviin potilaihin. Tämän kliinistä merkitystä ei tunneta.

Muiden biologisten valmisteiden samanaikainen käyttö
Kliinisissä lääketutkimuksissa havaittiin vaikeita infektioita ja neutropeniaa anakinran (interleukiini 1 -reseptoriantagonisti) tai abataseptin (CD28-modulaattori) ja toisen TNF:n estäjän, etanerseptin, samanaikaisen käytön yhteydessä, eikä hoidosta havaittu olevan lisähyötyä pelkällä TNF:n estäjällä annettuun hoitoon nähden. Muun TNF:n estäjän ja joko abataseptin tai anakinran yhdistelmäkäytön yhteydessä havaittujen haittavaikutusten luonteen vuoksi myös anakinran tai abataseptin ja muiden TNF:n estäjien käytöstä yhdistelmänä voi aiheutua samankaltaisia haittoja. Tämän vuoksi sertolitsumabipegolin käyttöä yhdistelmänä anakinran tai abataseptin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Leikkaukset
Kirurgisten toimenpiteiden turvallisuudesta Cimzia-hoitoa saaville potilaille on vähän kokemusta. Jos potilaalle suunnitellaan kirurgista toimenpidettä, sertolitsumabipegolin 14 vuorokauden pituinen puoliintumisaika on otettava huomioon. Jos potilaalle on tehtävä leikkaus Cimzia-hoidon aikana, infektioiden ilmaantumista on seurattava tarkoin ja ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

Aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (aPTT) määritys
Cimzia-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu häiriöitä tiettyjen veren hyytymistä mittaavien kokeiden yhteydessä. Cimzia saattaa aiheuttaa virheellisiä suurentuneita aPTT-tuloksia potilailla, joilla ei ole hyytymishäiriöitä. Tällaisia vaikutuksia on havaittu seuraavien kokeiden yhteydessä: Diagnostica Stagon testit PTT-Lupus Anticoagulant (LA) test ja Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) Automate tests sekä Instrumentation Laboratoriesin testit HemosIL APTT-SP liquid ja HemosIL lyophilized silica test. Hoito saattaa vaikuttaa myös muihin aPTT-määrityksiin. Ei ole näyttöä siitä, että Cimzia-hoito vaikuttaisi veren hyytymiseen *in vivo*. Kun potilas on saanut Cimzia-hoitoa, veren hyytymiskokeiden poikkeavien tulosten tulkintaan on kiinnitettävä erityistä huomiota. Trombiiniajan (TT) ja protrombiiniajan (PT) määrityksiin kohdistuvia häiriöitä ei ole havaittu.

Iäkkäät potilaat
Kliinisissä tutkimuksissa infektioiden esiintymistiheys näytti olevan suurempi ≥ 65-vuotiailla kuin nuoremmilla, mutta kokemusta iän vaikutuksesta on vähän. Iäkkäiden potilaiden hoidossa on oltava varovainen, ja infektioiden ilmaantumiseen on kiinnitettävä erityistä huomiota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen hoito metotreksaatin, kortikosteroidien, ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAIDit) ja kipulääkkeiden kanssa ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella näyttänyt vaikuttavan sertolitsumabipegolin farmakokineettisiin ominaisuuksiin.

Sertolitsumabipegolin ja anakinran tai abataseptin käyttöä yhdistelmänä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Cimzian ja metotreksaatin samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi metotreksaatin farmakokinetiikkaan. Tutkimusten välisessä vertailussa sertolitsumabipegolin farmakokinetiikka vaikutti olevan samankaltainen kuin terveillä tutkimushenkilöillä oli aiemmin havaittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset
Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava riittävää ehkäisyä. Raskautta suunnitteleville naisille voidaan Cimzia-valmisteen eliminaationopeuden vuoksi harkita ehkäisyn jatkamista 5 kuukauden ajan viimeisen Cimzia-annoksen antamisen jälkeen, mutta naisen hoidontarve on myös otettava huomioon (ks. alla).

Raskaus
Prospektiivisesti kerätyt tiedot yli 1 300:sta Cimzia-valmisteelle altistuneesta raskaudesta (yli 1 000 ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana altistunutta raskautta), joista raskauden lopputulos on tiedossa, eivät viittaa siihen, että Cimzia aiheuttaisi epämuodostumia. Lisätietoa kerätään parhaillaan, sillä saatavilla oleva kliininen kokemus on vielä liian vähäistä, jotta voitaisiin päätellä, ettei Cimzia-valmisteen raskaudenaikaiseen käyttöön liity lisääntynyttä riskiä.

Eläinkokeet jyrsijän (rotan) TNF-α:n estäjällä eivät tuoneet esiin näyttöä hedelmällisyyden heikkenemisestä eivätkä sikiölle aiheutuvasta haitasta. Tutkimukset ovat kuitenkin olleet riittämättömiä ihmisen reproduktiivisen toksisuuden kannalta (ks. kohta 5.3). Raskauden aikana annettu Cimzia saattaa vaikuttaa vastasyntyneen normaaliin immuunivasteeseen TNF-α:n estymisen vuoksi.
Cimzia-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on kliinisesti välttämätöntä.

Non-kliiniset tutkimukset viittaavat lievään tai merkityksettömään sertolitsumabipegolin homologisen Fab-fragmentin siirtymiseen istukan kautta (ei Fc-alue) (ks. kohta 5.3).

Kliinisessä tutkimuksessa 16:tta raskaana olevaa naista hoidettiin sertolitsumabipegolilla (200 mg joka toinen viikko tai 400 mg joka neljäs viikko). Syntymän yhteydessä 14 imeväiseltä mitatut sertolitsumabipegolipitoisuudet plasmassa olivat 13 näytteessä alle määritysrajan (Below the Limit of Quantification, BLQ); yhdessä näytteessä pitoisuus oli 0,042 mikrog/ml, ja lapsen ja äidin plasman suhde oli syntymähetkellä 0,09 %. Viikolla 4 ja viikolla 8 kaikkien imeväisten pitoisuudet olivat alle määritysrajan. Pienten sertolitsumabipegolipitoisuuksien kliinistä merkitystä imeväisille ei tunneta. Vastasyntyneille, jotka ovat altistuneet sertolitsumabipegolille kohdussa, ei suositella annettavaksi eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita (esim. BCG-rokote) vähintään 5 kuukauteen äidin viimeisen raskauden aikana saaman Cimzia-annoksen jälkeen, paitsi jos rokotuksen hyödyt ovat selvästi suuremmat kuin teoreettinen riski, joka aiheutuu elävää tai heikennettyä elävää taudinaiheuttajaa sisältävän rokotteen antamisesta näille imeväisille.

Imetys
Cimzia-hoitoa saaneilla 17 imettävällä naisella tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa osoitettiin, että sertolitsumabipegolin siirtyminen plasmasta rintamaitoon on minimaalista. Äidin

sertolitsumabipegoliannoksesta 24 tunnin aikana imeväiseen kulkeutuneeksi prosenttiosuudeksi arvioitiin 0,04–0,30 %. Sertolitsumabipegoli on lisäksi proteiini, joka suun kautta otettuna hajoaa maha-suolikanavassa, joten absoluuttinen biologinen hyötyosuus rintaruokituilla imeväisillä on oletettavasti hyvin pieni.

Näin ollen Cimziaa voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys
Urospuolisilla jyrsijöillä on havaittu vaikutuksia siittiöiden liikkuvuutta osoittavissa mittareissa ja siittiömäärän vähenemistä, mutta ei ilmeisiä vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

Kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin sertolitsumabipegolin vaikutusta siemennesteen laatuparametreihin. 20 tervettä miestä satunnaistettiin saamaan ihonalaisesti joko 400 mg:n kerta-annos sertolitsumabipegolia tai lumelääkettä. 14 viikon seurannan aikana ei sertolitsumabipegolilla todettu vaikutusta siemennesteen laatuparametreihin verrattuna lumelääkkeeseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Cimzia saattaa vaikuttaa vähäisessä määrin ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Huimausta (kiertohuimaus, näköhäiriöt ja väsymys mukaan lukien) saattaa esiintyä Cimzian annon jälkeen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Nivelreuma
Cimziaa tutkittiin kontrolloiduissa ja avoimissa
tutkimuksissa 4 049 nivelreumapotilaalla 92 kuukauden ajan.

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa Cimzia-hoitoa saaneiden potilaiden altistuksen kesto oli noin nelinkertainen lumeryhmään verrattuna. Tämä ero altistuksessa johtuu pääasiassa siitä, että lumelääkettä saaneet potilaat keskeyttivät todennäköisemmin tutkimukseen osallistumisensa aikaisin. Lisäksi tutkimuksissa RA-I ja RA-II potilaiden, joilla ei esiintynyt vastetta viikolla 16, oli keskeytettävä tutkimukseen osallistuminen, ja suurin osa näistä potilaista sai lumelääkettä.

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeyttäneiden potilaiden osuus oli kontrolloitujen tutkimusten aikana 4,4 % Cimzia-hoitoa saaneista ja 2,7 % lumehoitoa saaneista.

Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset kuuluivat Infektiot-ryhmään, ja niitä raportoitiin 14,4 %:lla Cimzia-hoitoa saaneista ja 8,0 %:lla lumehoitoa saaneista, Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat -ryhmään, joissa niitä raportoitiin 8,8 %:lla Cimzia-hoitoa saaneista ja 7,4 %:lla lumehoitoa saaneista tai Iho ja ihonalainen kudos -ryhmään, joissa niitä raportoitiin 7,0 %:lla Cimzia-hoitoa saaneista ja 2,4 %:lla lumehoitoa saaneista.

Aksiaalinen spondylartriitti
Cimziaa tutkittiin aluksi 325:llä aktiivista aksiaalista spondylartriittia (mukaan lukien selkärankareuma ja röngennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti) sairastaneella potilaalla pisimmillään 4 vuoden ajan kliinisessä AS001-tutkimuksessa, jossa 24 viikon lumekontrolloitua vaihetta seurasi annoksen suhteen sokkoutettu 24 viikon jakso ja 156 viikon avoin hoitojakso. Tämän jälkeen Cimziaa on tutkittu myös 317 potilaalla, jolla oli röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti, lumekontrolloidussa tutkimuksessa 52 viikon ajan (AS0006). Cimziaa on tutkittu myös aksiaalista spondylartriittia (mukaan lukien selkärankareuma ja röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti) sairastavilla potilailla kliinisessä tutkimuksessa enintään 96 viikon ajan. Tässä tutkimuksessa 48 viikon avointa sisäänottovaihetta (N = 736) seurasi 48 viikon lumekontrolloitu vaihe (N = 313) niiden potilaiden osalta, joiden remissio oli säilynyt (C-OPTIMISE). Cimziaa tutkittiin myös 96 viikon pituisessa avoimessa tutkimuksessa 89:llä aksiaalista spondylartriittia sairastavalla potilaalla, joilla oli aiemmin

ollut dokumentoituja anteriorisen uveiitin pahenemisvaiheita. Kaikissa neljässä tutkimuksessa Cimzian turvallisuusprofiili näillä potilailla oli yhdenmukainen nivelreuman hoidossa todetun turvallisuusprofiilin ja aiempien Cimzia-kokemusten kanssa.

Nivelpsoriaasi
Cimziaa on tutkittu 409:llä nivelpsoriaasia sairastaneella potilaalla pisimmillään 4 vuoden ajan kliinisessä PsA001-tutkimuksessa, jossa 24 viikon lumekontrolloitua vaihetta seurasi annoksen suhteen sokkoutettu 24 viikon jakso ja 168 viikon avoin hoitojakso. Cimzian turvallisuusprofiili nivelpsoriaasin hoidossa oli yhdenmukainen nivelreuman hoidossa todetun turvallisuusprofiilin ja aiempien Cimzia-kokemusten kanssa.

Läiskäpsoriaasi
Cimzia-valmistetta on tutkittu 1 112 psoriaasipotilaalla kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa enintään kolmen vuoden ajan. Vaiheen III ohjelmassa aloitus- ja ylläpitovaiheita seurasi 96 viikon avoin hoitojakso (ks. kohta 5.1). Cimzia-valmisteen pitkän aikavälin turvallisuusprofiili annostuksilla 400 mg ja 200 mg kahden viikon välein oli yleisesti ottaen samankaltainen ja yhdenmukainen aiempien Cimzia-kokemusten kanssa.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa viikon 16 loppuun mennessä vakavia haittatapahtumia saaneita potilaita oli Cimzia-ryhmässä 3,5 % ja lumelääkeryhmässä 3,7 %.
Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtumien vuoksi hoidon keskeyttäneitä potilaita oli Cimzia-ryhmässä 1,5 % ja lumelääkeryhmässä 1,4 %.

Viikon 16 loppuun mennessä ilmoitetut yleisimmät haittavaikutukset kuuluivat elinjärjestelmäluokkaan Infektiot, ja niitä ilmoitettiin 6,1 %:lla Cimzia-potilaista ja 7 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Yleisoireita ja antopaikassa todettavia haittoja ilmoitettiin 4,1 %:lla Cimzia-potilaista ja 2,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista, ihon ja ihonalaisen kudoksen häiriöitä ilmoitettiin 3,5 %:lla Cimzia-potilaista ja 2,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, jotka perustuvat ensisijaisesti kokemuksiin lumekontrolloituista kliinisistä tutkimuksista ja valmisteen markkinoilletulon jälkeisiin tapauksiin, jotka ainakin mahdollisesti liittyivät Cimzia-hoitoon, on lueteltu seuraavassa taulukossa 1 esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokan mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥1/10), yleinen (≥1/100, <1/10), melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100), harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000), hyvin harvinainen (<1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Haittavaikutukset kliinisissä lääketutkimuksissa ja valmisteen markkinoilletulon jälkeen

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot	Yleinen	bakteeri-infektiot (märkäpesäkkeet mukaan lukien), virusinfektiot (herpes zoster, papilloomavirus, influenssa mukaan lukien)
	Melko harvinainen	sepsis (usean elimen toimintahäiriöt, septinen sokki mukaan lukien), tuberkuloosi (miliaari-, hajapesäkkeinen ja ekstrapulmonaalinen tuberkuloosi mukaan lukien), sieni-infektiot (opportunisti-infektiot mukaan lukien)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Melko harvinainen	veren ja imukudoksen syövät (lymfooma ja leukemia mukaan lukien), elinten kiinteät kasvaimet, ei-melanooma ihosyöpä, syövän esiasteet (suun leukoplakia, melanosyyttiluomi mukaan lukien), hyvänlaatuiset kasvaimet ja kystat (ihon papillooma mukaan lukien)

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
	Harvinainen	ruoansulatuselimistön kasvaimet, melanooma
	Tuntematon	merkelinsolukarsinooma*, Kaposin sarkooma
Veri ja imukudos	Yleinen	eosinofiiliset häiriöt, leukopenia (neutropenia, lymfopenia mukaan lukien)
	Melko harvinainen	anemia, lymfadenopatia, trombosytopenia, trombosytoosi
	Harvinainen	pansytopenia, suurentunut perna, erytrosytoosi, veren valkosolujen morfologiset poikkeavuudet
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	suonitulehdukset, lupus erythematosus, lääkeaineyliherkkyys (anafylaktinen sokki mukaan lukien), allergiset häiriöt, autovasta-ainepositiivisuus
	Harvinainen	angioneuroottinen edeema, sarkoidoosi, seerumitauti, ihonalaisen rasvakerroksen tulehdus (erythema nodosum mukaan lukien), dermatomyosiitin oireiden paheneminen**
Umpieritys	Harvinainen	kilpirauhashäiriöt
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	elektrolyyttitasapainon häiriöt, dyslipidemia, ruokahalun häiriöt, painon muutos
	Harvinainen	hemosideroosi
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	ahdistuneisuus ja mielialahäiriöt (näihin liittyvät oireet mukaan lukien)
	Harvinainen	itsemurhayritys, delirium, mielenterveyshäiriö
Hermosto	Yleinen	päänsärky (migreeni mukaan lukien), aistien poikkeavuudet
	Melko harvinainen	perifeeriset neuropatiat, heitehuimaus, vapina
	Harvinainen	kouristuskohtaukset, aivohermotulehdus, koordinaatiokyvyn tai tasapainon heikkeneminen
	Tuntematon	multippeliskleroosi*, Guillain-Barrén oireyhtymä*
Silmät	Melko harvinainen	näköhäiriöt (näkökyvyn heikkeneminen mukaan lukien), silmän ja silmäluomen tulehdus, kyynelerityksen häiriö
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	tinnitus, kiertohuimaus (vertigo)
Sydän	Melko harvinainen	sydänlihassairaudet (sydämen vajaatoiminta mukaan lukien), iskeemiset sepelvaltimosairaudet, sydämen rytmihäiriöt (eteisvärinä mukaan lukien), sydämentykytys
	Harvinainen	sydänpussitulehdus, eteis-kammiokatkos
Verisuonisto	Yleinen	hypertensio
	Melko harvinainen	verenvuoto (mistä tahansa kohdasta), hyperkoagulaatio (laskimotukkotulehdus, keuhkoembolia mukaan lukien), pyörtyminen, edeema (perifeerinen, kasvojen edeema mukaan lukien), ekkymoosit (hematooma, petekiat mukaan lukien)
	Harvinainen	aivoverenkiertohäiriö, arterioskleroosi, Raynaud'n oireyhtymä, livedo reticularis, telangiektasia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	astma ja siihen liittyvät oireet, pleuraeffuusio ja sen oireet, hengitystiekongestio ja -tulehdus, yskä
	Harvinainen	interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkotulehdus

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	pahoinvointi
	Melko harvinainen	askites, ruoansulatuselimistön haavauma ja perforaatio, maha-suolikanavan tulehdus (missä tahansa kohdassa), suutulehdus, ruoansulatushäiriöt, vatsan pingottuneisuus, suun ja nielun kuivuus
	Harvinainen	nielemiskipu, hypermotiliteetti
Maksa ja sappi	Yleinen	hepatiitti (suurentuneet maksaentsyymiarvot mukaan lukien)
	Melko harvinainen	maksasairaus (kirroosi mukaan lukien), kolestaasi, suurentuneet veren bilirubiiniarvot
	Harvinainen	kolelitiaasi
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	ihottuma
	Melko harvinainen	alopesia, psoriaasin (myös palmoplantaaripustuloosin) ja siihen liittyvien sairauksien ilmeneminen tai paheneminen, dermatiitti ja ekseema, hikirauhasten häiriöt, ihon haavaumat, valoherkkyys, akne, ihon värimuutos, ihon kuivuus, kynsien ja kynsipedin häiriöt
	Harvinainen	ihon hilseily ja kesiminen, rakkulaiset sairaudet, hiusten koostumuksen häiriöt, Stevens-Johnsonin oireyhtymä**, erythema multiforme**, jäkälää muistuttavat reaktiot
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	lihasten häiriöt, suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	munuaisten vajaatoiminta, verivirtsaisuus, virtsarakon ja virtsaputken oireet
	Harvinainen	munuaissairaus (nefriitti mukaan lukien)
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	kuukautiskierron ja kuukautisvuodon häiriöt (kuukautisten puuttuminen mukaan lukien), rintojen häiriöt
	Harvinainen	sukupuolitoimintojen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	kuume, kipu (missä tahansa kohdassa), voimattomuus, kutina (missä tahansa kohdassa), pistoskohdan reaktiot
	Melko harvinainen	vilunväristykset, influenssankaltainen sairaus, muuttunut käsitys ruumiinlämmöstä, yöhikoilu, flush-oire
	Harvinainen	fistelit (missä tahansa)
Tutkimukset	Melko harvinainen	suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus, pidentynyt koagulaatioaika
	Harvinainen	suurentunut veren virtsahappopitoisuus
Vammat ja myrkytykset	Melko harvinainen	ihovauriot, paranemisen heikkeneminen

*Nämä haitat ovat liittyneet TNF:n estäjien lääkeryhmään, mutta esiintyvyyttä sertolitsumabipegolihoidon yhteydessä ei tiedetä.
**Nämä haitat ovat liittyneet TNF:n estäjien lääkeryhmään.

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on havaittu melko harvoin käytettäessä Cimzia-valmistetta muihin käyttöaiheisiin: ruoansulatuselimistön ahtaumat ja tukkeumat, yleisen terveydentilan heikkeneminen, keskenmeno ja atsoospermia.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot
Uusien infektioiden ilmaantuvuusaste nivelreumapotilaille oli lumekontrolloiduissa kliinisissä lääketutkimuksissa 1,03 tapausta potilasvuotta kohden kaikilla Cimzia-hoitoa saaneilla potilailla ja 0,92 tapausta potilasvuotta kohden lumehoitoa saaneilla. Infektiot olivat pääasiassa ylempien hengitysteiden infektioita, virtsatieinfektioita, alempien hengitysteiden infektioita ja herpes-infektioita (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Lumekontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa uusia vakavia infektioita esiintyi useammin Cimzia-hoitoa saaneissa ryhmissä (0,07 tapausta potilasvuotta kohden kaikkien annostusten yhteydessä) kuin lumelääkettä saaneilla (0,02 tapausta potilasvuotta kohden). Yleisimmät vakavat infektiot olivat keuhkokuume, tuberkuloosi-infektiot. Vakavia infektioita olivat myös invasiiviset opportunisti-infektiot (esim. pneumokystoosi, sieniesofagiitti, nokardioosi ja disseminoitunut vyöruusu). Infektioriskin suurentumisesta ei ole näyttöä altistuksen jatkuessa (ks. kohta 4.4).

Uusien infektiotapausten ilmaantuvuus lumekontrolloiduissa kliinisissä psoriaasitutkimuksissa oli 1,37 potilasvuotta kohden kaikilla Cimzia-hoidetuilla potilailla ja 1,59 potilasvuotta kohden lumelääkettä saaneilla potilailla. Infektiot olivat pääasiassa ylempien hengitysteiden infektioita ja virusinfektioita (mukaan lukien herpesinfektiot). Vakavien infektioiden ilmaantuvuus Cimzia-hoitoa saaneilla potilailla oli 0,02 potilasvuotta kohden. Lumelääkepotilailla ei ilmoitettu vakavia infektioita. Infektioriskin suurentumisesta ei ole näyttöä altistuksen jatkuessa.

Pahanlaatuiset kasvaimet ja lymfoproliferatiiviset sairaudet
Nivelreumapotilailla tehdyissä kliinisissä Cimzia-tutkimuksissa, joissa hoitoa sai yhteensä 4 049 potilasta (vastaa 9 277 potilasvuotta), havaittiin ei-melanooma ihosyöpää lukuun ottamatta 121 pahanlaatuista kasvainta, joista viisi oli lymfoomia. Lymfoomatapausten esiintymistiheys oli 0,05 tapausta 100 potilasvuotta kohden ja melanooman esiintymistiheys oli 0,08 tapausta 100 potilasvuotta kohden Cimzia-valmisteella tehdyissä nivelreumaan liittyvissä kliinisissä lääketutkimuksissa (ks. kohta 4.4). Myös nivelpsoriaasia koskeneessa kliinisessä faasin III tutkimuksessa havaittiin yksi lymfoomatapaus.

Lukuun ottamatta ihosyöpätapauksia, jotka eivät ole melanoomaa, psoriaasia koskeneissa kliinisissä Cimzia-tutkimuksissa havaittiin 11 pahanlaatuista kasvainta, mukaan lukien yksi lymfoomatapaus. Tutkimuksissa annettiin hoitoa yhteensä 1 112 potilaalle, mikä vastaa 2 300:aa potilasvuotta.

Autoimmuniteetti
Nivelreuman pivotaalitutkimuksissa yhteensä 16,7 %:lle Cimzia-hoitoa saaneista, lähtötilanteessa tumavasta-ainenegatiivisista potilaista kehittyi positiivinen tumavasta-ainetiitteri verrattuna 12,0 %:iin lumeryhmän potilaista. Kaikkiaan 2,2 %:lle Cimzia-hoitoa saaneista, lähtötilanteessa anti-dsDNA -vasta-ainenegatiivisista potilaista kehittyi positiivinen anti-dsDNA-vasta-ainetiitteri verrattuna lumeryhmän 1,0 %:iin. Nivelreumapotilailla tehdyissä sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa kliinisissä seurantatutkimuksissa raportoitiin melko harvoin SLE-tyyppistä oireyhtymää. Muita immuunivälitteisiä sairauksia on raportoitu harvoin eikä syy-yhteyttä Cimzia-hoitoon tiedetä. Pitkäaikaisen Cimzia-hoidon vaikutusta autoimmuunisairauksien kehittymiseen ei tiedetä.

Pistoskohdan reaktiot
Lumekontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa 5,8 %:lle Cimzia-hoitoa saaneista potilaista kehittyi pistoskohdan reaktioita kuten punoitusta, kutinaa, hematooma, kipua, turvotusta tai mustelmia verrattuna 4,8 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. Pistoskohdan kipua esiintyi 1,5 %:lla Cimzia-hoitoa saaneista potilaista, mutta yksikään tapaus ei johtanut potilaan vetäytymiseen tutkimuksesta.

Kreatiinikinaasiarvon suureneminen
Kreatiinikinaasin (CK) arvo suureni yleensä useammin aksiaalista spondylartriittia sairastaneilla kuin nivelreumaa sairastaneilla. Esiintymistiheys suureni sekä lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla (2,8 %:lla aksiaalista spondylartriittia sairastaneista vs. 0,4 %:lla nivelreumaa sairastaneista) että Cimzialla hoidetuilla potilailla (4,7 %:lla aksiaalista spondylartriittia sairastaneista vs. 0,8 %:lla

nivelreumaa sairastaneista). CK-arvo suureni aksiaalista spondylartriittia koskeneessa tutkimuksessa enimmäkseen lievästi tai kohtalaisesti ja ohimenevästi. CK-arvon suurenemisen kliinistä merkitystä ei tiedetä, eikä hoitoa tarvinnut yhdessäkään tapauksessa lopettaa arvon suurenemisen vuoksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisten tutkimusten yhteydessä ei havaittu annosta rajoittavaa toksisuutta. Valmistetta on annettu toistuvina enintään 800 mg:n annoksina ihon alle ja toistuvina 20 mg/kg annoksina laskimoon. Yliannostuksen yhteydessä suositellaan potilaiden tilan tarkkaa seurantaa haittavaikutusten ja -tapahtumien varalta. Asianmukainen oireenmukainen hoito on aloitettava heti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, tuumorinekroositekijä alfan (TNF-α) estäjät, ATC-koodi: L04AB05

Vaikutusmekanismi

Cimzialla on suuri affiniteetti (K_D = 90 pM) ihmisen TNF-α:aan, johon se sitoutuu. TNF-α on keskeinen tulehdusta edistävä sytokiini ja sillä on keskeinen merkitys tulehdusprosessissa. Cimzia neutraloi selektiivisesti TNF-α:aa (ihmisen TNF-α:n estävä pitoisuus (IC_{90}) saatiin L929 hiiren fibrosarkooman sytotoksisuusmäärityksessä *in vitro* annoksella 4 ng/ml), mutta se ei neutraloi lymfotoksiini α:aa (TNF-β).

Cimzian osoitettiin neutraloivan annoksesta riippuvaisesti solukalvoon kiinnittynyttä ja liukoista ihmisen TNF-α:aa. Inkuboitaessa ihmisen monosyyttejä sertolitsumabipegolilla todettiin annoksesta riippuvainen lipopolysakkaridien indusoiman TNF-α:n ja IL-1β:n tuotannon estyminen.

Cimzia ei sisällä Fc-fragmenttia, jonka täydellinen vasta-aine tavallisesti sisältää, eikä se sen vuoksi sido komplementtia eikä aiheuta vasta-aineriippuvaista soluvälitteistä sytotoksisuutta *in vitro*. Se ei saa aikaan apoptoosia *in vitro* ihmisen ääreisveren monosyyteissä eikä lymfosyyteissä, eikä se saa myöskään aikaan neutrofiilien degranulaatiota.

Kliininen teho

Nivelreuma
Cimzian tehoa ja turvallisuutta on arvioitu kahdessa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa RA-I (RAPID 1) ja RA-II (RAPID 2) ≥ 18-vuotiailla aktiivista nivelreumaa sairastaneilla potilailla, joiden nivelreuma oli diagnosoitu American College of Rheumatology (ACR) -kriteerien mukaan. Jokaisella potilaalla oli ≥ 9 turvonnutta ja arkaa niveltä ja heillä oli ollut aktiivinen nivelreuma vähintään 6 kuukauden ajan ennen lähtötilannetta. Cimzia-valmistetta annettiin kummassakin tutkimuksessa ihon alle yhdessä suun kautta annettavan metotreksaatin kanssa vähintään 6 kuukauden ajan, jolloin annostus säilyi samana, eli vähintään 10 mg viikoittain, kahden kuukauden ajan. Cimzian käytöstä yhdistelmänä muiden taudinkulkua muuttavien reumalääkkeiden kanssa metotreksaattia lukuun ottamatta ei ole kokemusta.

Cimzian tehoa ja turvallisuutta on arvioitu satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa (C-EARLY) aktiivista nivelreumaa sairastaneilla

aikuispotilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet taudinkulkua muuttavia reumalääkkeitä. C-EARLY-tutkimukseen otetut potilaat olivat ≥ 18-vuotiaita, jokaisella oli ≥ 4 turvonnutta ja arkaa niveltä, ja keskivaikea tai vaikea aktiivinen ja etenevä nivelreuma piti olla diagnosoitu kuluneen vuoden sisällä (vuoden 2010 ACR / European League Against Rheumatism [EULAR] -luokituskriteerien mukaan). Potilaat olivat saaneet diagnoosin keskimäärin 2,9 kuukautta ennen lähtötilannetta, eivätkä he olleet saaneet taudinkulkua muuttavia reumalääkkeitä (eivät myöskään metotreksaattia). Hoito metotreksaatilla (10 mg/viikko) aloitettiin sekä Cimzia- että lumelääkeryhmässä viikosta 0 alkaen, sen annos titrattiin suurimpaan siedettyyn annokseen viikkoon 8 mennessä (sallittu annos viikkoa kohti oli vähintään 15 mg ja enintään 25 mg), ja hoitoa jatkettiin koko tutkimuksen ajan (keskimääräinen viikoittainen metotreksaattiannos oli viikon 8 jälkeen lumeryhmässä 22,3 mg ja Cimzia-ryhmässä 21,1 mg).

Taulukko 2 Kliinisen tutkimuksen kuvaus

Tutkimus-numero	Potilas-määrä	Aktiivilääkkeen annostus	Tutkimuksen tavoite
RA-I (52 viikkoa)	982	400 mg (viikoilla 0, 2, 4) + metotreksaatti 200 mg tai 400 mg 2 viikon välein + metotreksaatti	Oireiden ja löydösten hoidon arviointi ja rakenteellisten vaurioiden estäminen. Ensisijaiset päätetapahtumat: ACR 20 viikolla 24 ja mTSS:n muutos lähtötilanteesta viikolla 52
RA-II (24 viikkoa)	619	400 mg (viikoilla 0, 2, 4) + metotreksaatti 200 mg tai 400 mg 2 viikon välein + metotreksaatti	Oireiden ja löydösten hoidon arviointi ja rakenteellisten vaurioiden estäminen. Ensisijainen päätetapahtuma: ACR 20 viikolla 24.
C-EARLY (viikkoon 52 asti)	879	400 mg (viikoilla 0, 2, 4) + metotreksaatti 200 mg 2 viikon välein + metotreksaatti	Oireiden ja löydösten hoidon arviointi ja rakenteellisten vaurioiden estäminen potilailla, jotka eivät olleet saaneet taudinkulkua muuttavia reumalääkkeitä. Ensisijainen päätetapahtuma: potilaat (%), joilla saavutettu pitkäkestoinen remissio* viikolla 52

mTSS: modified Total Sharp Score
*Pitkäkestoinen remissio viikolla 52, määritelmä: DAS28 (ESR) < 2,6 sekä viikolla 40 että viikolla 52.

Oireet ja löydökset
Kliinisten tutkimusten RA-I ja RA-II tulokset on esitetty taulukossa 3. ACR-vaste 20 saavutettiin kummassakin kliinisessä tutkimuksessa tilastollisesti merkitsevästi yleisemmin viikosta 1 lähtien ja ACR-vaste 50 viikosta 2 lähtien lumeryhmään verrattuna. Vasteet säilyivät viikkoon 52 (RA-I) ja 24 (RA-II) saakka. RA-I-tutkimuksen alussa aktiivista hoitoa saamaan satunnaistetuista 783 potilaasta 508 oli tutkimuksessa mukana koko 52 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun jakson ajan ja jatkoi avoimessa jatkotutkimuksessa. Heistä 427 oli mukana avoimessa jatkotutkimuksessa sen koko 2 vuoden kestoajan, joten heidän kokonaisaltistusaikansa Cimzia-hoidolle oli 148 viikkoa. Tänä ajankohtana ACR-vaste 20 todettiin 91 %:lla potilaista. DAS28 (ESR) -indeksin pieneneminen lähtötilanteesta oli myös merkitsevästi suurempaa ($p < 0,001$) viikolla 52 (RA-I) ja viikolla 24 (RA-II) lumelääkkeeseen verrattuna, ja se säilyi 2 vuoden ajan RA-I-tutkimuksen avoimessa jatkotutkimuksessa.

Taulukko 3 ACR-vasteet kliinisissä tutkimuksissa RA-I ja RA-II

	Tutkimus RA-I Yhdistelmähoito metotreksaatin kanssa (24 ja 52 viikkoa)		**Tutkimus RA-II Yhdistelmähoito metotreksaatin kanssa (24 viikkoa)**	
Vaste	Lumelääke + metotreksaatti N = 199	Cimzia 200 mg + metotreksaatti kahden viikon välein N = 393	Lumelääke + metotreksaatti N = 127	Cimzia 200 mg + metotreksaatti kahden viikon välein N = 246
ACR 20 Viikko 24 Viikko 52	 14 % 13 %	 59 %** 53 %**	 9 % N/A	 57 %** N/A
ACR 50 Viikko 24 Viikko 52	 8 % 8 %	 37 %** 38 %**	 3 % N/A	 33 %** N/A
ACR 70 Viikko 24 Viikko 52	 3 % 4 %	 21 %** 21 %**	 1 % N/A	 16 %* N/A
Suurin kliininen vaste[a.]	1 %	13 %**		

Cimzia vs. lumelääke: * p ≤ 0,01, ** p < 0,001

[a.] Suurin kliininen vaste on määritelty vasteen ACR 70 saavuttamiseksi jokaisen arviointikerran yhteydessä koko 6 kuukauden mittaisen jakson ajan.

Waldin testin p-arvo on esitetty hoitojen vertailemiseksi logistisen regression avulla, jossa faktorit ovat hoito ja alue.

Prosentuaaliset vasteet, jotka perustuvat niiden potilaiden lukumäärään, joista tietoja on saatu (n) kyseiseen päätepisteeseen ja ajankohtaan, saattavat olla erilaiset kuin N.

C-EARLY-tutkimuksessa ensisijainen ja tärkein toissijainen päätetapahtuma saavutettiin. Tutkimuksen päätulokset on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4 C-EARLY-tutkimus: Potilaat (%), joilla pitkäkestoinen remissio ja pitkäkestoinen vähäinen tautiaktiivisuus saavutettu viikolla 52

Vaste	Lume + metotreksaatti N = 213	Cimzia 200 mg + metotreksaatti N = 655
Pitkäkestoinen remissio* (DAS28 [ESR] < 2,6 sekä viikolla 40 että viikolla 52)	15,0 %	28,9 %**
Pitkäkestoinen vähäinen tautiaktiivisuus (DAS28 [ESR] ≤ 3,2 sekä viikolla 40 että viikolla 52)	28,6 %	43,8 %**

*C-EARLY-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma (viikkoon 52 asti)
Koko analyysijoukko, puuttuvat tiedot korvattiin non-responder imputation (NRI) -menetelmällä.
**Cimzia + metotreksaatti vs. lumelääke + metotreksaatti: p < 0,001
p-arvo on arvioitu logistisella regressiomallilla, jossa faktoreina olivat hoitoryhmä, alue ja aika nivelreuman diagnoosista lähtötilanteeseen (≤ 4 kk vs. > 4 kk)

DAS28 (ESR) -indeksi pieneni lähtötilanteesta enemmän Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmää saaneilla potilailla kuin lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmää saaneilla potilailla jo viikosta 2 alkaen aina viikon 52 loppuun asti (p < 0,001 jokaisella käynnillä). Käynneillä tehdyt arviot remissiosta (DAS28 [ESR] < 2,6), tautiaktiivisuuden vähäisyydestä (DAS28 [ESR] ≤ 3,2) sekä ACR50- ja ACR70-vasteesta osoittivat, että Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmä tuotti nopeamman

ja suuremman vasteen kuin lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmä. Nämä tulokset säilyivät 52 hoitoviikon ajan tutkittavilla, jotka eivät olleet saaneet taudinkulkua muuttavia reumalääkkeitä.

Radiografinen vaste
Tutkimuksessa RA-I rakenteellisia nivelvaurioita arvioitiin röntgenkuvin ja ne ilmaistiin mTSS:n ja sen osa-alueiden, eroosiopisteiden ja nivelraon ahtautumista (joint space narrowing, JSN) kuvaavien pisteiden muutoksena viikolla 52 lähtötilanteeseen verrattuna. Cimzia-hoitoa saaneessa ryhmässä esiintyi lumeryhmään verrattuna huomattavasti vähemmän röntgenkuvin todettavaa etenemistä viikolla 24 ja viikolla 52 (ks. taulukko 5). Lumeryhmässä 52 %:lla potilaista ei esiintynyt röntgenkuvin todettavaa etenemistä (mTSS ≤ 0,0) viikolla 52 verrattuna 69 %:iin 200 mg:n Cimzia-annoksia saaneessa ryhmässä.

Taulukko 5 Muutokset 12 kuukauden aikana tutkimuksessa RA-I

	Lumelääke + metotreksaatti N = 199 Keskiarvo (keskihajonta)	Cimzia 200 mg + metotreksaatti N = 393 Keskiarvo (keskihajonta)	Cimzia 200 mg + metotreksaatti – lumelääke + metotreksaatti Keskimääräinen ero
mTSS			
Viikko 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	−2,4
Eroosiopisteet			
Viikko 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	−1,4
JSN-pisteet			
Viikko 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	−1,0

p-arvot olivat < 0,001 sekä mTSS:n että eroosiopisteiden osalta ja ≤ 0,01 JSN-pisteiden osalta. ANCOVA perustui kunkin mittaustuloksen osalta järjestykseen asetettuihin (ordinary scale) muutoksiin lähtötilanteesta siten, että faktoreina olivat alue ja hoitoryhmä, ja kovariaattina mittaustuloksen järjestysluku lähtötilanteessa.

RA-I-tutkimuksen alussa aktiivista hoitoa saamaan satunnaistetuista 783 potilaasta 508 oli tutkimuksessa mukana koko 52 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun jakson ajan ja jatkoi avoimessa jatkotutkimuksessa. Rakenteellisten vaurioiden etenemisen osoitettiin estyneen pitkäkestoisesti 449 potilaalla siinä potilasjoukossa, jotka saivat Cimzia-hoitoa vähintään 2 vuoden ajan (RA-I ja avoin jatkotutkimus) ja joista oli kahden vuoden päättyessä arvioitavissa olevaa tietoa.

C-EARLY-tutkimuksessa Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmä esti röntgenkuvin todettavan taudin etenemisen verrattuna lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmään viikolla 52 (ks. taulukko 6). Röntgenkuvin todettavaa taudin etenemistä ei todettu viikolla 52 lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmää saaneista potilaista 49,7 %:lla (mTSS-muutos ≤ 0,5) verrattuna 70,3 %:iin Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmää saaneista (p < 0,001).

Taulukko 6 Röntgenkuvissa todettu muutos C-EARLY-tutkimuksen viikolla 52

	Lumelääke + metotreksaatti N = 163 Keskiarvo (keskihajonta)	**Cimzia 200 mg + metotreksaatti** N = 528 Keskiarvo (keskihajonta)	**Cimzia 200 mg + metotreksaatti – Lumelääke + metotreksaatti** Ero*
mTSS Viikko 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	−0,978 (−1,005 – −0,500)
Eroosiopisteet Viikko 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	−0,500 (−0,508 – −0,366)
JSN-pisteet Viikko 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000 – 0,000)

Tutkittavat, joiden röntgenkuvat arvioitiin, lineaarinen ekstrapolaatio.
*Muutosta kuvaava Hodges-Lehmannin piste-estimointi (point estimate of shift) ja 95 %:n asymptomaattinen (Moses) luottamusväli.
**Cimzia + metotreksaatti vs. lumelääke + metotreksaatti, p < 0,001. p-arvo on arvioitu ANCOVA-mallilla, jossa faktorit olivat hoitoryhmä, alue, aika nivelreuman diagnoosista lähtötilanteeseen (≤ 4 kk vs. > 4 kk) ja kovariaattina lähtötilanne.

Vaste fyysiseen toimintakykyyn ja terveyteen liittyvä hoitotulos
Tutkimuksissa RA-I ja RA-II Cimzia-hoitoa saaneet potilaat raportoivat merkittävää parantumista lumelääkkeeseen nähden arvioitaessa fyysistä toimintakykyä Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) -kyselyllä sekä väsymystä (uupuneisuutta) Fatigue Assessment Scale (FAS) -pisteytyksellä viikosta 1 lähtien tutkimusten loppuun saakka. Cimzia-hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin kummassakin kliinisessä tutkimuksessa merkitsevästi suurempaa paranemista SF-36-asteikon fyysisen ja mielenterveysosion yhteenvetopisteiden ja kaikkien osioiden pisteiden osalta. Fyysisen toimintakyvyn ja HRQoL-pisteiden paraneminen säilyi RA-I-tutkimuksen koko kahden vuoden mittaisen avoimen jatkotutkimuksen ajan. Cimzia-hoitoa saaneet potilaat raportoivat tilastollisesti merkitsevää paranemista lumelääkkeeseen verrattuna Work Productivity Survey -kyselyllä arvioituna.

C-EARLY-tutkimuksessa Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmää saaneet potilaat raportoivat merkittävää parantumista viikolla 52 verrattuna lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmää saaneisiin potilaisiin (-48,5 vs -44,0 [pienimmän neliösumman keskiarvo, p < 0,05]) arvioitaessa kipua Patient Assessment of Arthritis Pain (PAAP) -kyselyllä.

Kliininen DoseFlex-tutkimus
Kahden Cimzia-annostuksen (200 mg kahden viikon välein ja 400 mg neljän viikon välein) tehoa ja turvallisuutta on verrattu lumelääkkeeseen kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa, jossa oli ensin 18 viikon avoin esivaihe (run-in) ja sitten 16 viikon satunnaistettu ja lumekontrolloitu vaihe. Tutkimukseen osallistuneilla aikuispotilailla oli ACR-kriteerien mukaan diagnosoitu aktiivinen nivelreuma, jonka vaste metotreksaattihoitoon ei ollut riittävä.

Potilaat saivat aloitusannoksena 400 mg Cimziaa viikoilla 0, 2 ja 4 ja tämän jälkeen 200 mg Cimziaa kahden viikon välein tutkimuksen avoimessa aloitusvaiheessa. Viikolla 16 hoitoon vastanneet (ACR 20 -vaste saavutettu) satunnaistettiin viikolla 18 saamaan joko 200 mg Cimziaa kahden viikon välein, 400 mg Cimziaa neljän viikon välein tai lumelääkettä yhdessä metotreksaatin kanssa vielä 16 viikon ajan (tutkimuksen kokonaiskesto 34 viikkoa). Nämä kolme hoitoryhmää olivat kliinisen vasteen suhteen hyvin tasapainossa aktiivisen esivaiheen jälkeen (ACR 20: 83–84 % viikolla 18).

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli ACR 20 -vasteen saavuttaneiden osuus viikolla 34. Viikon 34 tulokset on esitetty taulukossa 7. Molemmilla Cimzia-annostuksilla saavutettiin pitkäkestoinen kliininen vaste, joka oli lumelääkkeeseen verrattuna tilastollisesti merkitsevä viikolla 34. ACR 20 -päätetapahtuman saavuttivat sekä 200 mg Cimziaa kahden viikon välein saaneet että 400 mg Cimziaa neljän viikon välein saaneet.

Taulukko 7 ACR-vaste kliinisessä DoseFlex-tutkimuksessa viikolla 34

Hoitoviikot 0–16	**Cimzia 400 mg + metotreksaatti viikoilla 0, 2 and 4, sitten Cimzia 200 mg + metotreksaatti kahden viikon välein**		
Satunnaistettu kaksoissokkohoito viikoilla 18–34	**Lumelääke + metotreksaatti** **N = 69**	**Cimzia 200 mg + metotreksaatti kahden viikon välein** **N = 70**	**Cimzia 400 mg + metotreksaatti neljän viikon välein** **N = 69**
ACR 20 p-arvo*	45 % N/A	67 % 0,009	65 % 0,017
ACR 50 p-arvo*	30 % N/A	50 % 0,020	52 % 0,010
ACR 70 p-arvo*	16 % N/A	30 % 0,052	38 % 0,005

N/A: ei saatavana.
*Waldin testin p-arvot on arvioitu hoitojen (Cimzia 200 mg vs. lumelääke ja Cimzia 400 mg vs. lumelääke) vertailemiseksi logistisen regressiomallin avulla, jossa on hoitoon liittyviä faktoreja.

Aksiaalinen spondylartriitti (röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin ja selkärankareuman osajoukot)

AS001

Cimzian tehoa ja turvallisuutta on arvioitu yhdessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (AS001) 325:llä ≥ 18-vuotiaalla potilaalla, joiden aikuisiällä alkanut aktiivinen aksiaalinen spondylartriitti oli kestänyt vähintään 3 kuukautta aksiaalisen spondylartriitin ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) -luokittelukriteerien mukaan. Osalla näistä aksiaalista spondylartriittia sairastaneista potilaista näkyi röntgenkuvissa selkärankareuman (eli röntgenpositiivisen aksiaalisen spondylartriitin) muutoksia, osalla ei (röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti). BASDAI-indeksillä (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) määriteltynä sairaus oli aktiivinen (indeksi ≥ 4), rankakivun vaikeusaste oli ≥ 4 numeroasteikolla 0–10 ja CRP-arvo oli suurentunut tai magneettikuvissa näkyi tutkimushetkellä näyttöä sakroiliitista. Tutkimukseen otettiin vain potilaita, joilla vähintään yksi NSAID-hoitokokeilu oli epäonnistunut potilaan intoleranssin tai riittämättömän hoitovasteen vuoksi. Potilaista yhteensä 16 % oli altistunut aiemmin TNF:n estäjälle. Potilaat saivat joko 400 mg Cimziaa aloitusannoksena viikoilla 0, 2 ja 4 (kummassakin hoitoryhmässä) tai lumelääkettä ja sen jälkeen joko 200 mg Cimziaa kahden viikon välein, 400 mg Cimziaa neljän viikon välein tai lumelääkettä. Potilaista 87,7 % sai samanaikaisesti NSAID-hoitoa. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli ASAS20-vasteen saaneiden osuus viikolla 12. Tutkimuksessa 24 viikon kaksoissokkoutettua ja lumekontrolloitua hoitojaksoa seurasi annoksen suhteen sokkoutettu 24 viikon hoitojakso ja 156 viikon avoin hoitojakso. Tutkimus kesti pisimmillään 204 viikkoa. Kaikki potilaat saivat Cimziaa sekä annoksen suhteen sokkoutetun että avoimen seurantajakson aikana. Yhteensä 199 potilasta (61,2 % satunnaistetuista potilaista) pysyi mukana tutkimuksessa viikon 204 loppuun asti.

Keskeiset hoidon tehoa koskevat tulokset
Kliinisessä AS001-tutkimuksessa ASAS20-vaste saavutettiin viikolla 12 58 %:lla potilaista, jotka saivat Cimziaa 200 mg kahden viikon välein, ja 64 %:lla potilaista, jotka saivat Cimziaa 400 mg neljän viikon välein verrattuna 38 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista ($p < 0,01$). Koko tutkimusjoukossa ASAS20-vasteen saavuttaneiden prosenttiosuus oli jokaisella tutkimuskäynnillä viikosta 1 viikon 24 loppuun saakka kliinisesti merkityksellinen ja merkitsevästi lumeryhmää suurempi ($p \leq 0,001$ joka käynnillä) niissä kahdessa ryhmässä, joista toinen sai Cimziaa 200 mg kahden viikon välein ja toinen 400 mg neljän viikon välein. Viikoilla 12 ja 24 ASAS40-vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus oli suurempi Cimzia-hoitoryhmissä kuin lumelääkeryhmässä.

Saavutetut tulokset olivat samankaltaisia sekä selkärankareumaa että röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia sairastaneiden alaryhmissä. Naispotilailla ASAS20-vaste ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeestä ennen kuin viikon 12 jälkeen.

ASAS 5/6 -vaste, osittainen remissio ja BASDAI-50-vaste paranivat tilastollisesti merkitsevästi viikoilla 12 ja 24, ja nämä tulokset säilyivät viikkoon 48 asti sekä koko tutkimusjoukossa että alaryhmissä. Kliinisestä AS001-tutkimuksesta saadut keskeiset hoidon tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 8.

Kaikkien edellä mainittujen keskeisten hoidon tehoa koskevien tulosten paraneminen säilyi tutkimuksessa mukana pysyneillä potilailla viikon 204 loppuun asti sekä koko tutkimusjoukossa että alaryhmissä.

Taulukko 8 Kliinisestä AS001-tutkimuksesta saadut keskeiset hoidon tehoa koskevat tulokset (potilaiden prosenttiosuudet)

Parametrit	**Selkärankareuma**		**Röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti**		**Aksiaalinen spondylartriitti Koko tutkimusjoukko**	
	Lume-lääke N = 57	Kaikki Cimzia-annostukset [(a)] N = 121	Lume-lääke N = 50	Kaikki Cimzia-annostukset[(a)] N = 97	Lumelääke N = 107	Kaikki Cimzia-annostukset [(a)] N = 218
ASAS20[(b,c)]						
Viikko 12	37 %	60 %*	40 %	61 %*	38 %	61 %**
Viikko 24	33 %	69 %**	24 %	68 %**	29 %	68%**
ASAS40[(c,d)]						
Viikko 12	19 %	45 %**	16 %	47 %**	18 %	46 %**
Viikko 24	16 %	53 %**	14 %	51 %**	15 %	52 %**
ASAS 5/6[(c,d)]						
Viikko 12	9 %	42 %**	8 %	44 %**	8 %	43 %**
Viikko 24	5 %	40 %**	4 %	45 %**	5 %	42 %**
Osittainen remissio[(c,d)]						
Viikko 12	2 %	20 %**	6 %	29 %**	4 %	24 %**
Viikko 24	7 %	28 %**	10 %	33 %**	9 %	30 %**
BASDAI 50[(c,d)]						
Viikko 12	11 %	41 %**	16 %	49 %**	13 %	45 %**
Viikko 24	16 %	49 %**	20 %	57 %**	18 %	52 %**

[(a)] Kaikki Cimzia-annostukset = tiedot kahdesta ryhmästä, joista toinen sai Cimziaa 200 mg kahden viikon välein ja sitä ennen 400 mg:n aloitusannoksen viikoilla 0, 2 ja 4, ja toinen sai Cimziaa 400 mg neljän viikon välein ja sitä ennen 400 mg:n aloitusannoksen viikoilla 0, 2 ja 4
[(b)] Tulokset ovat satunnaistetusta joukosta
[(c)] Waldin testin p-arvot on esitetty hoitojen vertailemiseksi logistisella regressiomallilla, jossa faktorit ovat hoito ja alue
[(d)] Koko analyysijoukko
N/A = ei saatavana
*p ≤ 0,05 Cimzia vs. lumelääke
**p < 0,001 Cimzia vs. lumelääke

Selkärangan liikkuvuus
Selkärangan liikkuvuutta arvioitiin kaksoissokkoutetun ja lumekontrolloidun jakson aikana BASMI-mittarin avulla useina ajankohtina, mukaan lukien lähtötilanteessa ja viikoilla 12 ja 24. Lumelääkettä ja Cimziaa saaneiden välillä osoitettiin jokaisella lähtötilanteen jälkeisellä tutkimuskäynnillä kliinisesti merkityksellisiä ja tilastollisesti merkitseviä eroja. Ero lumelääkeryhmään verrattuna oli yleensä suurempi röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia sairastaneiden ryhmässä kuin selkärankareumaa sairastaneiden ryhmässä. Tämä saattaa johtua siitä, että ensin mainitussa ryhmässä rakennevauriot eivät olleet yhtä pitkäaikaisia kuin jälkimmäisenä mainitussa ryhmässä.
Viikolla 24 saavutettu lineaarisen BASMI-pistemäärän paraneminen säilyi tutkimuksessa mukana pysyneillä potilailla viikon 204 loppuun asti.

Vaste fyysiseen toimintakykyyn ja terveyteen liittyvä hoitotulos
Kliinisessä AS001-tutkimuksessa Cimzialla hoidetuilla potilailla raportoitiin lumelääkettä saaneisiin verrattuna fyysisen toimintakyvyn merkitsevää paranemista BASFI-mittarilla arvioituna sekä kivun lievittymistä arvioituna kokonaiskivun ja yöllisen selkäkivun numeroasteikoilla. Cimzialla hoidetuilla potilailla raportoitiin lumelääkettä saaneisiin verrattuna väsymyksen (uupuneisuuden) merkittävää lievittymistä arvioituna BASDAI-mittarin fatigue-uupumusosiolla ja lisäksi terveyteen liittyvien elämänlaatupisteiden (HRQoL) paranemista arvioituna selkärankareumapotilaiden elämänlaatumittarilla (ASQoL) ja SF-36-kyselylomakkeen fyysisen ja mielenterveysosion yhteenvetopisteillä ja kaikkien osioiden pisteillä. Lumelääkettä saaneisiin verrattuna Cimzialla hoidetut potilaat raportoivat aksiaaliseen spondylartriittiin liittyvää merkittävää tuottavuuden paranemista sekä töissä että kotona Work Productivity Survey -kyselyn perusteella. Kaikki edellä mainitut parantuneet tulokset säilyivät tutkimuksessa vielä mukana olleilla potilailla pääosin viikon 204 loppuun asti.

Tulehduksen estyminen magneettikuvissa
Kuvantamisen alatutkimuksessa arvioitiin magneettikuvissa näkyviä tulehduksen merkkejä 153 potilaalla viikolla 12 SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) -pistemäärän muutoksena lähtötilanteesta SI-nivelten osalta ja ASspiMRI-a-pistemäärän (Berlin-modifikaatiot) muutoksena lähtötilanteesta selkärangan osalta. Cimzialla (kaikki annostusryhmät) hoidetuilla potilailla havaittiin viikolla 12 tulehduksen merkkien merkittävää estymistä sekä SI-nivelissä että selkärangassa tarkasteltaessa aksiaalisen spondylartriittipotilaiden koko joukkoa ja selkärankareuman ja röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin alaryhmiä. Niillä tutkimuksessa vielä mukana olleilla potilailla, joista oli olemassa sekä lähtötilanteen että viikon 204 arvot, tulehduksen merkkien estyminen sekä SI-nivelissä (n = 72) että selkärangassa (n = 82) säilyi pääosin viikon 204 loppuun asti sekä aksiaalisen spondylartriittipotilaiden koko joukossa että selkärankareuman ja röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin alaryhmissä.

C-OPTIMISE

Annoksen pienentämisen ja hoidon lopettamisen tehoa ja turvallisuutta potilailla, jotka olivat saavuttaneet pitkäkestoisen remission, arvioitiin varhaisvaiheen aktiivista aksiaalista spondylartriittia (oireet kestäneet alle 5 vuotta) sairastavilla aikuispotilailla (18–45-vuotiailla), joiden ASDAS-pisteet olivat ≥ 2,1 (ja tautiin liittyvät tutkimukseenottokriteerit olivat samanlaiset kuin AS001-tutkimuksessa) ja joiden vaste vähintään kahdelle NSAID-lääkkeelle oli ollut riittämätön tai jotka eivät sietäneet NSAID-lääkkeitä tai joiden kohdalla niiden käyttö oli vasta-aiheista. Tutkimukseen osallistui aksiaalisen spondylartriitin molempiin alaryhmiin (selkärankareuma ja röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti) kuuluvia potilaita. Potilaat osallistuivat ensin 48 viikkoa kestäneeseen avoimeen sisäänottovaiheeseen (osa A), jonka aikana he kaikki saivat kolme 400 mg:n latausannosta Cimziaa viikoilla 0, 2 ja 4 ja sen jälkeen 200 mg Cimziaa kahden viikon välein viikolta 6 viikolle 46.

Potilaat, jotka saavuttivat pitkäkestoisen remission (määriteltiin inaktiiviseksi taudiksi [ASDAS < 1,3] vähintään 12 viikon ajan) ja jotka olivat edelleen remissiossa viikolla 48, satunnaistettiin tutkimuksen osaan B, jossa he saivat joko 200 mg Cimziaa kahden viikon välein (N = 104), 200 mg Cimziaa neljän viikon välein (annoksen pienentäminen, N = 105) tai lumelääkettä (hoidon lopettaminen, N = 104) 48 viikon ajan.

Ensisijainen tehomuuttuja oli niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla ei esiintynyt taudin aktivoitumista osan B aikana.

Potilaat, joiden tauti aktivoitui osan B aikana, eli joiden ASDAS-pisteet olivat ≥ 2,1 kahdella peräkkäisellä käynnillä tai > 3,5 millä tahansa osan B käynnillä, saivat toisiolääkityksenä 200 mg Cimziaa kahden viikon välein vähintään 12 viikon ajan (lumehoitoa saaneet potilaat saivat 400 mg:n latausannoksen Cimziaa viikoilla 0, 2 ja 4).

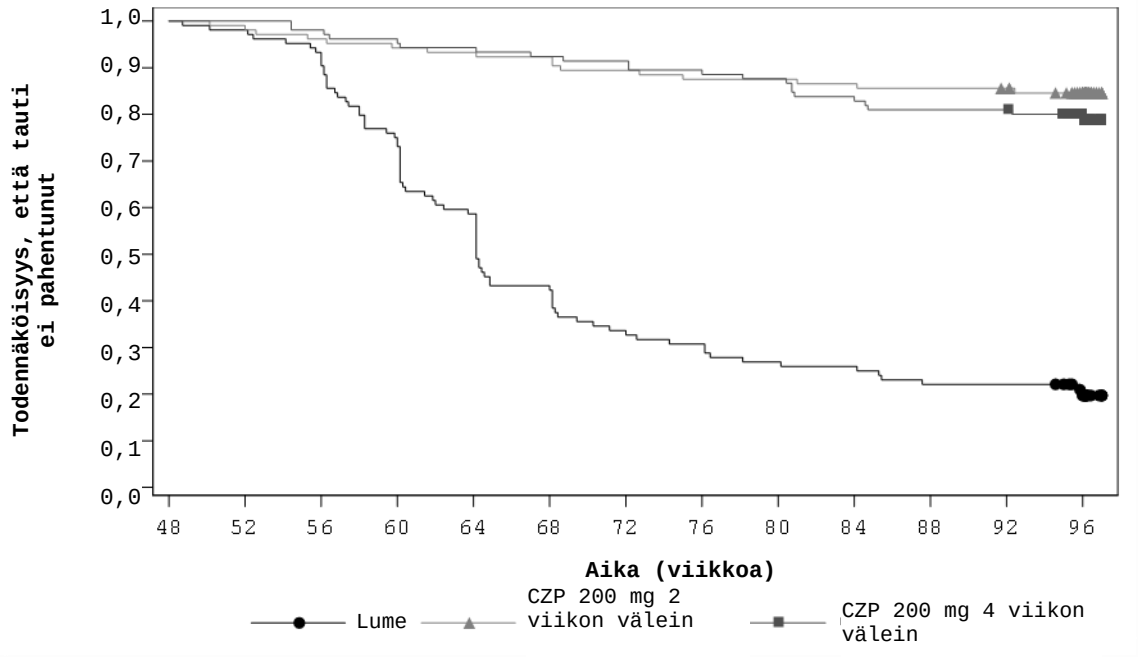
Kliininen vaste

Niiden potilaiden prosenttiosuus, jotka saavuttivat pitkäkestoisen remission osan A viikolla 48, oli aksiaalista spondylartriittia sairastavien potilaiden kokonaisjoukossa 43,9 % ja samankaltainen röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia (45,3 %) ja selkärankareumaa (42,8 %) sairastavien potilaiden alaryhmissä.

Osaan B satunnaistetuista potilaista (N = 313) tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,001$, NRI) suuremman osan tauti ei aktivoitunut, kun Cimzia-hoitoa jatkettiin annoksella 200 mg kahden viikon välein (83,7 %) tai annoksella 200 mg neljän viikon välein (79,0 %) verrattuna potilaisiin, joiden hoito keskeytettiin (20,2 %).

Hoidon lopettaneiden potilaiden ryhmän ja molempien Cimzia-ryhmien välinen ero taudin aktivoitumiseen kuluneessa ajassa oli tilastollisesti merkitsevä (molempien vertailujen $p < 0,001$) ja kliinisesti merkittävä. Lumeryhmässä taudin aktivoitumisvaiheet alkoivat noin 8 viikon kuluttua Cimzian lopettamisesta, ja suurin osa aktivoitumisvaiheista ilmeni 24 viikon kuluessa hoidon lopettamisesta (kuva 1).

Kuva 1 Kaplan-Meierin käyrä taudin aktivoitumiseen kuluneesta ajasta



Non-responder imputation (NRI) -menetelmä; tulokset ovat satunnaistetusta joukosta
Huomautus: taudin aktivoitumiseen kulunut aika määriteltiin satunnaistamispäivän ja taudin aktivoitumispäivän väliseksi ajaksi. Niiden tutkittavien osalta, joilla taudin aktivoitumista ei ilmennyt, taudin aktivoitumiseen kulunut aika sensuroitiin viikon 96 käynnin järjestämispäivänä.
Kaplan-Meierin käyrä katkaistiin 97 viikon kohdalta, kun tutkimus oli < 5 %:lla osallistujista vielä kesken.

Tutkimuksen osan B tulokset esitetään taulukossa 9.

Taulukko 9 Kliinisen vasteen pysyvyys tutkimuksen osassa B viikolla 96

Päätetapahtumat	Lumelääke (hoidon lopetus) N = 104	CIMZIA 200 mg kahden viikon välein N = 104	CIMZIA 200 mg neljän viikon välein N = 105
ASDAS-MI, n (%)[1]			
Osan B lähtötilanne (viikko 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
Viikko 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)[1]			
Osan B lähtötilanne (viikko 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
Viikko 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
BASDAI, muutos osan B lähtötilanteesta (viikko 48), pienimmän neliösumman keskiarvo (SE)[2]			
Viikko 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
ASDAS, muutos osan B lähtötilanteesta (viikko 48), pienimmän neliösumman keskiarvo (SE)[2]			
Viikko 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

[1] Non-responder imputation (NRI) -menetelmä; tulokset ovat satunnaistetusta joukosta
[2] Toistomittausten sekamalli (MMRM); tulokset ovat satunnaistetusta joukosta
ASDAS-MI = selkärankareuman tautiaktiivisuus – merkittävä parannus; ASAS: Assessment of Sponyloarthritis international Society; ASAS40= ASAS 40 % vastekriteerit; SE = keskivirhe;
Huomautus: ASDAS-pisteissä tapahtunut merkittävä parannus määritellään > 2,0 pisteen laskuksi lähtötilanteesta.
Huomautus: tutkimuksen osan A lähtötilannetta käytettiin viitearvona kliinistä parannusta kuvaavien ASDAS-muuttujien ja ASAS-muuttujien määrittämisessä
* Nimellinen p < 0,001, CIMZIA vs. lumelääke

Tulehduksen estyminen magneettikuvissa
Tutkimuksen osassa B arvioitiin magneettikuvissa näkyviä tulehduksen merkkejä viikolla 48 ja viikolla 96, ja tulokset esitettiin SPARCC-pistemäärän muutoksena lähtötilanteesta SI-nivelten osalta ja ASspiMRI-a-pistemäärän (Berlin-modifikaatiot) muutoksena lähtötilanteesta. Potilailla, jotka olivat saavuttaneet pitkäkestoisen remission viikolla 48, ei joko todettu lainkaan tulehdusta tai sitä todettiin hyvin vähän, eikä tulehduksen merkittävää lisääntymistä havaittu viikolla 96 hoitoryhmästä riippumatta.

Uusintahoito potilailla, joiden tauti aktivoitui
Tutkimuksen osassa B tauti aktivoitui 70 %:lla (73/104) lumehoitoa saaneista potilaista, 14 %:lla (15/105) 200 mg Cimziaa neljän viikon välein saaneista potilaista ja 6,7 %:lla (7/104) 200 mg Cimziaa kahden viikon välein saaneista potilaista. Taudin pahenemisen jälkeen näille potilaille annettiin Cimzia-hoitoa annoksella 200 mg kahden viikon välein.

Ryhmässä, joka oli määrätty saamaan 200 mg Cimziaa neljän viikon välein, kaikki 15 potilasta, joiden tauti aktivoitui, saivat täydet 12 viikkoa toisiolääkitystä Cimzialla. Näiden potilaiden ASDAS-tietojen perusteella 12 potilaalla (80 %) tautiaktiivisuus oli ASDAS-pisteiden mukaan vähäistä tai tauti oli inaktiivinen (eli kaikki ASDAS-pisteet < 2,1) 12 viikkoa avoimen hoidon uudelleenaloittamisen jälkeen.

Hoidon lopettaneiden ryhmässä niistä 73 potilaasta, joiden tauti aktivoitui, 71 potilasta sai täydet 12 viikkoa toisiolääkitystä Cimzialla. Näiden potilaiden ASDAS-tietojen perusteella 64 potilaalla (90 %) tautiaktiivisuus oli ASDAS-pisteiden mukaan vähäistä tai tauti oli inaktiivinen (eli kaikki ASDAS-pisteet < 2,1) 12 viikkoa avoimen hoidon uudelleenaloittamisen jälkeen.

C-OPTIMISE-tutkimuksen tulosten perusteella annoksen pienentämistä voidaan harkita vuoden kestäneen Cimzia-hoidon jälkeen, mikäli potilas on saavuttanut pitkäkestoisen remission (ks. kohta 4.2). Cimzia-hoidon lopettamiseen liittyy suuri taudin aktivoitumisen riski.

Röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti

Cimzian tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 52 viikon pituisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (AS0006) 317:llä vähintään 18-vuotiaalla potilaalla, joilla oli aikuisiällä alkanut aksiaalinen spondylartriitti ja selkäkipua vähintään 12 kuukauden ajan. Potilaiden piti täyttää röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin ASAS-kriteerit (ei suvussa esiintymistä eikä hyvää vastetta ei-steroidisille tulehduskipulääkkeille), ja heillä piti olla objektiivisia tulehduksen merkkejä siten, että C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuudet olivat yli viitealueen ylärajan ja/tai magneettikuvauksessa oli havaittavissa sakroiliittia, mikä viittaa tulehdukselliseen sairauteen [positiivinen CRP (yli viitealueen ylärajan) ja/tai positiivinen magneettikuvauksen tulos] mutta ei yksiselitteistä radiografista näyttöä sakroiliaalisten nivelten rakenteellisista vaurioista. BASDAI-indeksillä määriteltynä sairaus oli aktiivinen (indeksi ≥ 4), ja rankakivun vaikeusaste oli ≥ 4 numeroasteikolla 0–10. Tutkimukseen otettiin vain potilaita, joilla vähintään kaksi NSAID-hoitokokeilua oli epäonnistunut potilaan intoleranssin tai riittämättömän hoitovasteen vuoksi. Potilaat saivat joko lumelääkettä tai 400 mg Cimziaa aloitusannoksena viikoilla 0, 2 tai 4 ja sen jälkeen 200 mg Cimziaa kahden viikon välein. Normaalin lääkityksen (esim. ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, taudin kulkua muuttavat reumalääkkeet, kortikosteroidit, kipulääkkeet) käyttö ja annoksen muuttaminen oli sallittua milloin tahansa. Ensisijaisena tehomuuttujana oli Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score -pistemäärän merkittävänä kohentumisena (ASDAS-MI) mitattu vaste viikolla 52. ASDAS-MI-vaste määriteltiin ASDAS-pistemäärän vähenemiseksi (kohentumiseksi) vähintään 2,0 pisteellä lähtötilanteeseen nähden tai pienimmän mahdollisen pistemäärän saavuttamiseksi. ASAS 40 oli toissijaisena päätetapahtumana.

Lähtötilanteessa 37 %:lla CIMZIA-ryhmän potilaista ja 41 %:lla lumelääkeryhmän potilaista oli korkean taudin aktiivisuus (ASDAS ≥ 2,1, ≤ 3,5). 62 %:lla CIMZIA-ryhmän potilaista ja 58 %:lla lumelääkeryhmän potilaista oli erittäin korkea taudin aktiivisuus (ASDAS > 3,5).

Kliininen vaste

Tutkimus AS0006, johon osallistuneilla tutkittavilla ei ollut radiografisia tulehduksen merkkejä SI-nivelissä, vahvisti aiemmin AS001-tutkimuksessa todetun tehon tässä potilaiden osajoukossa.

Viikolla 52 tilastollisesti merkitsevästi suurempi osa Cimzia-hoitoa saaneista potilaista saavutti ADAS-MI-vasteen lumelääkehoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna. Cimzia-hoitoa saaneilla potilailla oli myös kohentumista lumelääkkeeseen verrattuna useissa aksiaalisen spondylartriitin aktiivisuuden komponenteissa, mukaan lukien CRP. Sekä viikolla 12 että viikolla 52 ASAS 40 -vasteita oli merkitsevästi enemmän Cimzia-hoitoa saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla. Keskeiset tulokset on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10 ASDAS-MI- ja ASAS 40 -vasteet tutkimuksessa AS0006 (potilaiden prosenttiosuus)

Parametrit	**Lumelääke N=158**	**Cimzia[a] 200 mg 2 viikon välein N=159**
ASDAS-MI Viikko 52	7 %	47 %*
ASAS 40 Viikko 12 Viikko 52	11 % 16 %	48 %* 57 %*

[a] Cimzia 2 viikon välein annettuna, mitä ennen annettiin 400 mg:n aloitusannos viikoilla 0, 2 ja 4
* p < 0,001

Kaikki prosenttiosuudet edustavat niiden potilaiden suhteellista osuutta, jotka saivat vasteeen täydessä analyysijoukossa.

Viikolla 52 niiden potilaiden prosenttiosuus, jotka saavuttivat ASDAS-asteikon inaktiivisen taudin tilanteen (ASDAS < 1,3), oli 36,4 % Cimzia-ryhmässä ja 11,8 % lumelääkeryhmässä.

Viikolla 52 Cimzia-hoitoa saaneilla potilailla havaittiin kliinisesti merkittävä kohentuminen MASES -asteikolla mitattuna lumelääkkeeseen verrattuna (pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli -2,4 Cimzia-ryhmässä ja -0,2 lumelääkeryhmässä).

Nivelpsoriaasi
Cimzian tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (PsA001), johon osallistuneilla 409:llä ≥ 18-vuotiaalla potilaalla oli aikuisiällä alkanut aktiivinen nivelpsoriaasi. Potilailla oli ollut CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) -kriteerit täyttävä nivelpsoriaasi vähintään 6 kuukautta. Potilailla oli ≥ 3 turvonnutta ja aristavaa niveltä ja suurentuneet akuutin vaiheen reaktanttiarvot. Potilailla oli myös aktiivisia psoriaattisia iholeesioita tai anamneesissa dokumentoitu psoriaasi sekä yksi tai useampi epäonnistunut hoitokokeilu taudinkulkua muuttavilla reumalääkkeillä (DMARD). Potilailla sai olla anamneesissa yksi aiempi TNF:n estäjähoito, ja 20 % potilaista oli aiemmin altistunut TNF:n estäjille. Potilaat saivat ensin aloitusannoksena 400 mg Cimziaa viikoilla 0, 2 ja 4 (molemmissa hoitoryhmissä) tai lumelääkettä ja tämän jälkeen joko 200 mg Cimziaa kahden viikon välein, 400 mg Cimziaa neljän viikon välein tai lumelääkettä kahden viikon välein. Potilaista 72,6 % sai samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä (NSAIDeja) ja 70,2 % tavanomaisia taudinkulkua muuttavia reumalääkkeitä (DMARD). Ensisijaisia päätetapahtumia oli kaksi: viikolla 12 ACR 20 -vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus ja mTSS–pistemäärän muutos lähtötilanteesta viikolle 24. Cimzian tehoa ja turvallisuutta ei analysoitu erikseen sellaisilla nivelpsoriaasipotilailla, joiden vallitseva oire oli sakroiliitti tai aksiaalinen spondylartriitti. Tutkimuksen 24 viikon lumekontrolloitua ja kaksoissokkoutettua hoitojaksoa seurasi annoksen suhteen sokkoutettu 24 viikon hoitojakso ja 168 viikon avoin hoitojakso. Tutkimus kesti pisimmillään 216 viikkoa. Kaikki potilaat saivat Cimziaa sekä annoksen suhteen sokkoutetun jakson että avoimen seurantajakson aikana. Yhteensä 264 potilasta (64,5 %) pysyi tutkimuksessa viikon 216 loppuun asti.

ACR-vaste
ACR 20 -vaste saavutettiin viikoilla 12 ja 24 tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,001$) useammin Cimzialla hoidetuilla kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Lumelääkkeeseen verrattuna ACR 20 -vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus oli lähtötilanteesta viikon 24 loppuun saakka kliinisesti merkityksellinen jokaisella seurantakäynnillä hoitoryhmissä, joista toinen sai 200 mg Cimziaa kahden viikon välein ja toinen 400 mg Cimziaa neljän viikon välein (nominaalinen p-arvo ≤ 0,001 jokaisella käynnillä). Lisäksi ACR 50- ja 70-vasteen saavuttaneiden prosenttiosuudet Cimzia-hoitoryhmissä paranivat merkitsevästi. Nivelpsoriaasille tyypillistä perifeeristä aktiivisuutta mittaavat parametrit (esim. turvonneiden nivelten lukumäärä, kipeiden/aristavien nivelten lukumäärä, daktyliitti ja entesiitti) paranivat Cimzialla hoidetuilla potilailla viikoilla 12 ja 24 (nominaalinen p-arvo < 0,01). Taulukossa 11 on esitetty kliinisestä PsA001-tutkimuksesta saadut keskeiset tehoa koskevat tulokset.

Taulukko 11 Kliinisestä PsA001-tutkimuksesta saadut keskeiset hoidon tehoa koskevat tulokset (potilaiden prosenttiosuudet)

Vaste	**Lumelääke** **N = 136**	**Cimzia[(a)] 200 mg kahden viikon välein** **N = 138**	**Cimzia[(b)] 400 mg neljän viikon välein** **N = 135**
ACR 20			
Viikko 12	24 %	58 %**	52 %**
Viikko 24	24 %	64 %**	56 %**
ACR 50			
Viikko 12	11 %	36 %**	33 %**
Viikko 24	13 %	44 %**	40 %**
ACR 70			

Viikko 12 Viikko 24	3 % 4 %	25 %** 28 %**	13 %* 24 %**
Vaste	**Lumelääke** **N = 86**	**Cimzia[(a)] 200 mg kahden viikon välein** **N = 90**	**Cimzia[(b)] 400 mg neljän viikon välein** **N = 76**
PASI 75 [(c)] **Viikko 12** **Viikko 24** **Viikko 48**	 14 % 15 % N/A	 47 %*** 62 %*** 67 %	 47 %*** 61 %*** 62 %

[(a)] Cimziaa kahden viikon välein, sitä ennen aloitusannoksena 400 mg viikoilla 0, 2 ja 4
[(b)] Cimziaa neljän viikon välein, sitä ennen aloitusannoksena 400 mg viikoilla 0, 2 ja 4
[(c)] Tutkittavat, joilla psoriaasi peitti vähintään 3 % ihoalueesta lähtötilanteessa
*p < 0,01, Cimzia vs. lumelääke
**p < 0,001, Cimzia vs. lumelääke
***p < 0,001 (nominaalinen), Cimzia vs. lumelääke
Tulokset ovat satunnaistetusta joukosta. Hoitoero: Cimzia 200 mg – lumelääke ja 400 mg – lumelääke -vertailua (ja vastaavat 95 %:n luottamusvälit ja p-arvot) estimoitiin kaksisuuntaisella Waldin asymptoottisten keskivirheiden testillä. Puuttuvat tiedot korvattiin non-responder imputation (NRI) -menetelmällä niiden potilaiden osalta, jotka poistuivat ennenaikaisesti hoidosta tai joiden hoidosta ei muuten saatu kaikkea tarvittavaa tietoa.

Niistä 273 potilaasta, jotka alussa satunnaistettiin saamaan joko 200 mg Cimziaa kahden viikon välein tai 400 mg Cimziaa neljän viikon välein, 237 (86,8 %) sai edelleen samaa hoitoa viikolla 48. Niistä 138 potilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan 200 mg Cimziaa kahden viikon välein, 92 saavutti ACR 20 -vasteen, 68 ACR 50 -vasteen ja 48 ACR 70 -vasteen viikolla 48. Niistä 135 potilaasta, jotka alussa satunnaistettiin saamaan 400 mg Cimziaa neljän viikon välein, 89 saavutti ACR 20 -vasteen, 62 ACR 50 -vasteen ja 41 ACR 70 -vasteen. Tutkimuksessa mukana pysyneiden potilaiden ACR 20-, ACR 50- ja ACR 70 -vasteet säilyivät viikon 216 loppuun asti. Näin kävi myös perifeerisen aktiivisuuden muille parametreille (esim. turvonneiden nivelten lukumäärä, kipeiden/aristavien nivelten lukumäärä, daktyliitti ja entesiitti).

Radiografinen vaste
Kliinisessä PsA001-tutkimuksessa rakenteellisten nivelvaurioiden etenemisen estoa arvioitiin röntgenkuvin ja tätä ilmaistiin mTSS:n ja sen osa-alueiden, eroosiopisteiden (erosion score, ES) ja nivelraon kaventumista (joint space narrowing, JSN) kuvaavien pisteiden, muutoksena lähtötilanteesta viikolle 24. mTSS-arviointi muutettiin nivelpsoriaasiin sopivaksi lisäämällä arviointiin sormen kärkinivelet (DIP-nivelet). Lumehoitoon verrattuna Cimzia-hoito esti vaurion radiografisen etenemisen viikolla 24 mitattuna mTSS-pistemäärän muutoksena lähtötilanteesta (pienimmän neliösumman keskiarvo [±SE] oli lumelääkeryhmässä 0,28 [±0,07] vs. 0,06 [±0,06] yhdistetyssä Cimzia-annosryhmässä; p = 0,007). Radiografinen eteneminen estyi Cimzia-hoidossa viikolle 48 asti niillä potilailla, joilla radiografisen etenemisen riski oli muita suurempi (eli potilailla, joiden mTSS-lähtöpisteet > 6). Tutkimuksessa mukana pysyneillä potilailla radiografinen eteneminen estyi edelleen viikolle 216.

Vaste fyysiseen toimintakykyyn ja terveyteen liittyvä hoitotulos
Kliinisessä PsA001-tutkimuksessa Cimzia-hoitoa saaneet potilaat raportoivat merkittävää parantumista lumelääkkeeseen verrattuna arvioitaessa fyysistä toimintakykyä Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) -kyselyllä, kipua PAAP-kyselyllä sekä väsymystä (uupuneisuutta) Fatigue Assessment Scale (FAS) -pisteytyksellä. Cimzia-hoitoa saaneet potilaat raportoivat merkittävää paranemista lumelääkettä saaneisiin verrattuna arvioitaessa terveyteen liittyvää elämänlaatua nivelpsoriaasipotilaiden elämänlaatukyselyllä (PsAQoL) ja SF-36-kyselyn fyysisen toimintakyvyn ja mielenterveyden osioilla sekä arvioitaessa nivelpsoriaasiin liittyvää tuottavuutta palkka- ja kotitöissä Work Productivity Survey -kyselyllä. Kaikkien edellä mainitut parantuneet tulokset säilyivät viikon 216 loppuun asti.

Läiskäpsoriaasi
Cimzia-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (CIMPASI-1 ja CIMPASI-2) ja yhdessä lumelääkkeellä ja vaikuttavalla aineella kontrolloidussa tutkimuksessa (CIMPACT) vähintään 18-vuotiailla potilailla, joilla oli ollut keskivaikea tai vaikea krooninen läiskäpsoriaasi vähintään 6 kuukautta. Potilaiden psoriaasin vaikeusastetta kuvaava PASI (Psoriasis Area ja Severity Index) -indeksi oli ≥ 12, psoriaasin levinneisyyttä kuvaava BSA (Body Surface Area) -arvo ≥ 10 %, lääkärin yleisarvio (Physician Global Assessment, PGA) ≥ 3, ja potilaita pidettiin sopivina systeemiseen hoitoon ja/tai valohoitoon ja/tai fotokemoterapiaan. Faasin III tutkimukseen (CIMPASI-1, CIMPASI-2 ja CIMPACT) ei otettu mukaan potilaita, joilla ei ollut saavutettu ensisijaista vastetta mihinkään aikaisempaan biologiseen hoitoon (määritelmä: ei vastetta ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana). CIMPACT-tutkimuksessa Cimzian tehoa ja turvallisuutta verrattiin etarneseptiin.

CIMPASI-1- ja CIMPASI-2-tutkimuksissa ensisijaiset tehon päätetapahtumat olivat niiden potilaiden osuudet, joilla saavutettiin PASI-75-vaste ja PGA-taso "täysin parantunut " tai "lähes parantunut" (lähtötaso parantunut vähintään 2 pisteellä) viikolla 16. CIMPACT-tutkimuksessa ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin PASI-75-vaste viikolla 12. Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat olivat PASI-75 ja PGA viikolla 16. Kaikissa kolmessa tutkimuksessa tärkein toissijainen päätetapahtuma oli PASI-90 viikolla 16.

CIMPASI-1-tutkimuksessa arvioitiin 234 potilasta ja CIMPASI-2-tutkimuksessa 227. Molemmissa tutkimuksissa potilaat satunnaistettiin saamaan lumelääkettä tai 200 mg Cimziaa kahden viikon välein (viikoilla 0, 2 ja 4 annetun 400 mg:n Cimzia-aloitusannoksen jälkeen) tai 400 mg Cimziaa kahden viikon välein. Ne Cimzia-valmistetta käyttämään satunnaistetut potilaat, jotka saavuttivat PASI-50-vasteen viikolla 16, jatkoivat Cimzia-hoitoa enintään viikkoon 48 asti samalla satunnaistetulla annoksella. Potilaat, jotka oli alun perin satunnaistettu lumelääkeryhmään ja jotka saavuttivat PASI-50-vasteen, mutta eivät PASI-75-vastetta viikolla 16, saivat 200 mg Cimziaa kahden viikon välein (400 mg:n Cimzia-aloitusannos viikoilla 16, 18 ja 20). Potilaat, joiden vaste viikolla 16 oli riittämätön (PASI-50 potilailla, joilla ei saavutettu vastetta), saivat 400 mg Cimziaa kahden viikon välein avoimessa hoitojaksossa enintään 128 viikon ajan.

CIMPACT-tutkimuksessa arvioitiin 559 potilasta. Potilaat satunnaistettiin saamaan lumelääkettä tai 200 mg Cimziaa kahden viikon välein (viikoilla 0, 2 ja 4 annetun 400 mg:n Cimzia-aloitusannoksen jälkeen) tai 400 mg Cimziaa kahden viikon välein enintään viikolle 16 asti tai etanerseptiä 50 mg kahdesti viikossa enintään viikolle 12 asti.

Potilaat, jotka alun perin oli satunnaistettu saamaan Cimziaa ja jotka saavuttivat PASI-75-vasteen viikolla 16, satunnaistettiin uudelleen alkuperäisen annostusohjelmansa perusteella. Potilaat, jotka saivat 200 mg Cimziaa kahden viikon välein, satunnaistettiin uudelleen saamaan joko 200 mg Cimziaa kahden viikon välein, 400 mg Cimziaa neljän viikon välein tai lumelääkettä. Potilaat, jotka saivat 400 mg Cimziaa kahden viikon välein, satunnaistettiin uudelleen saamaan joko 400 mg Cimziaa kahden viikon välein, 200 mg Cimziaa kahden viikon välein tai lumelääkettä. Potilaita arvioitiin kaksoissokkoutetusti ja lumekontrolloidusti viikon 48 loppuun asti. Kaikki ne tutkittavat, jotka eivät saavuttaneet PASI-75-vastetta viikolla 16, siirtyivät toisiohoitoryhmään, jossa hoitona oli 400 mg Cimziaa kahden viikon välein avoimessa hoitojaksossa enintään 128 viikon ajan.

Kaikissa kolmessa tutkimuksessa sokkoutettua 48 viikon ylläpitojaksoa seurasi 96 viikon avoin hoitojakso potilaille, jotka olivat saaneet PASI 50 -vasteen viikkoon 48 mennessä. Kaikki nämä potilaat, mukaan lukien ne, jotka saivat 400 mg Cimziaa kahden viikon välein, aloittivat avoimen jakson Cimzia-annoksella 200 mg kahden viikon välein.

Potilaat olivat pääsääntöisesti miehiä (64 %) ja valkoihoisia (94 %). Heidän keski-ikänsä oli 45,7 vuotta (18–80 vuotta); 7,2 % oli ≥ 65-vuotiaita. Niistä 850 satunnaistetusta potilaasta, jotka saivat joko lumelääkettä tai Cimziaa näissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, 29 % ei ollut saanut aiempaa systeemistä hoitoa psoriaasiin. Potilaista 47% oli saanut aiempaa valohoitoa tai fotokemoterapiaa, ja 30 % oli saanut aiempaa biologista hoitoa psoriaasiin. Näistä 850 potilaasta 14 % oli saanut vähintään yhtä TNF:n estäjää, 13 % oli saanut IL-17:n estäjää ja 5 % oli saanut IL-12/23:n

estäjää. 18 % potilaista oli lähtötilanteessa ilmoittanut sairastaneensa aiemmin nivelpsoriaasia. Keskimääräinen PASI-indeksi lähtötilanteessa oli 20, ja vaihteluväli oli 12–69. Lähtötilanteen PGA-taso vaihteli keskivaikeasta (70 %) vaikeaan (30 %). Keskimääräinen BSA-lähtöarvo oli 25 %, ja vaihteluväli oli 10–96 %.

Kliininen vaste viikoilla 16 ja 48
CIMPASI-1- ja CIMPASI-2-tutkimusten keskeiset tulokset on esitetty taulukossa 12.

Taulukko 12 Kliininen vaste CIMPASI-1- ja CIMPASI-2-tutkimuksissa viikoilla 16 ja 48

	Viikko 16			**Viikko 48**	
CIMPASI-1					
	Lumelääke N = 51	Cimzia 200 mg Q2W[a)] N = 95	Cimzia 400 mg Q2W N = 88	Cimzia 200 mg Q2W N = 95	Cimzia 400 mg Q2W N = 88
PGA ”täysin parantunut” tai ”lähes parantunut”[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					
	Lumelääke N = 49	Cimzia 200 mg Q2W[a)] N = 91	Cimzia 400 mg Q2W N = 87	Cimzia 200 mg Q2W N = 91	Cimzia 400 mg Q2W N = 87
PGA ”täysin parantunut” tai ”lähes parantunut”[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]) 400 mg:n Cimzia-aloitusannos viikoilla 0, 2 ja 4, minkä jälkeen 200 mg kahden viikon välein.
[b)] Viisiportainen PGA-arviointiasteikko. Hoidon onnistumistaso "täysin parantunut" (0) tai "lähes parantunut" (1) tarkoittaa, että psoriaasin merkkejä ei ole tai että leesioiden väri on normaali tai vaaleanpunainen, plakit eivät ole paksuuntuneet ja ihon paikoittainen hilseily on hyvin vähäistä tai sitä ei ole lainkaan.
* Cimzia verrattuna lumelääkkeeseen: $p < 0,0001$.
Hoitoon vastanneiden määriä ja p-arvoja PASI:n ja PGA:n suhteen arvioitiin logistisella regressiomallilla, jossa puuttuvat tiedot laskettiin moninkertaista imputointia käyttävällä MCMC-menetelmällä. Tutkittavia, jotka siirrettiin toisiohoitoon tai jotka keskeyttivät osallistumisensa (koska eivät saavuttaneet PASI-50-vastetta), käsiteltiin tutkittavina, joilla ei saavutettu hoitovastetta viikolla 48.
Tulokset koskevat satunnaistettujen tutkittavien joukkoa.

Tärkeimmät tulokset CIMPACT-tutkimuksesta on esitetty taulukossa 13.

Taulukko 13 Kliininen vaste CIMPACT-tutkimuksessa viikoilla 12 ja 16

	Viikko 12				Viikko 16		
	Lumelääke N = 57	Cimzia 200 mg Q2W[a)] N = 165	Cimzia 400 mg Q2W N = 167	Etanersepti 50 mg BiW N = 170	Lumelääke N = 57	Cimzia 200 mg Q2W N = 165	Cimzia 400 mg Q2W 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 ”täysin parantunut” tai ”lähes parantunut”[b)]	1,9 %	39,8 %**	50,3 %*	39,2 %	3,4 %	48,3 %*	58,4 %*

[a]) 400 mg:n Cimzia-aloitusannos viikoilla 0, 2 ja 4, minkä jälkeen 200 mg kahden viikon välein.
[b)] Viisiportainen PGA-arviointiasteikko. Hoidon onnistumistaso "täysin parantunut" (0) tai "lähes parantunut" (1) tarkoittaa, että psoriaasin merkkejä ei ole tai että leesioiden väri on normaali tai vaaleanpunainen, plakit eivät ole paksuuntuneet ja ihon paikoittainen hilseily on hyvin vähäistä tai sitä ei ole lainkaan.
* Cimzia verrattuna lumelääkkeeseen: $p < 0,0001$.
§ Cimzia 200 mg kahden viikon välein verrattuna etanerseptiin, 50 mg kahdesti viikossa, osoittautui vertailukelpoiseksi (ero etarneseptin ja kahden viikon välein annetun 200 mg:n Cimzia-annoksen välillä oli 8,0 %, 95 %:n luottamusväli: -2,9, 18,9, ennalta määritetyn 10 %:n vertailukelpoisuusrajan perusteella).
§§ Cimzia 400 mg kahden viikon välein verrattuna etanerseptiin, 50 mg kahdesti viikossa, osoittautui paremmaksi ($p < 0,05$).
** Cimzia verrattuna lumelääkkeeseen: $p < 0,001$. Hoitoon vastanneiden määrät ja p-arvot perustuvat logistiseen regressiomalliin. Puuttuvat tiedot laskettiin moninkertaista imputointia käyttävällä MCMC-menetelmällä.
Tulokset koskevat satunnaistettujen tutkittavien joukkoa.

Kaikissa kolmessa tutkimuksessa PASI-75-vaste saavutettiin merkitsevästi suuremmalla osalla Cimzia-hoidossa kuin lumelääkehoidossa viikosta 4 lähtien.

Molemmilla Cimzia-annoksilla osoitettiin teho verrattuna lumelääkkeeseen potilaan iästä, sukupuolesta, ruumiinpainosta, BMI:stä, psoriaasin kestosta tai potilaan aikaisemmista systeemisistä tai biologisista hoidoista riippumatta.

Vasteen säilyminen
Niistä CIMPASI-1- ja CIMPASI-2-tutkimusten yhteisanalyysissa mukana olleista potilaista, joilla saavutettiin PASI-75-vaste viikolla 16 ja jotka saivat Cimziaa joko 400 mg (N = 134 [175:stä satunnaistetusta tutkittavasta]) tai 200 mg (N = 132 [186:sta satunnaistetusta tutkittavasta]) kahden viikon välein, vasteen säilyttäneitä oli viikolla 48 ensin mainitussa hoitoryhmässä 98,0 % ja toisena mainitussa hoitoryhmässä 87,5 %. Vastaavasti niistä potilaista, joiden PGA-taso oli ”täysin parantunut” tai ”lähes parantunut” viikolla 16 ja jotka saivat Cimziaa joko 400 mg (N = 103/175) tai 200 (N = 95/186) mg kahden viikon välein, vasteen säilyttäneitä oli viikolla 48 ensin mainitussa hoitoryhmässä 85,9 % ja toisena mainitussa hoitoryhmässä vastaavasti 84,3 %.

Vasteen säilymistä arvioitiin 96 viikon avoimen lisähoitojakson jälkeen (viikko 144). Kaksikymmentäyksi prosenttia kaikista satunnaistetuista tutkittavista katosi seurannasta ennen viikkoa 144. Noin 27 %:lla tutkittavista, jotka pysyivät tutkimuksessa mukana loppuun saakka ja aloittivat avoimen hoitojakson (viikot 48–144) annoksella 200 mg Cimziaa kahden viikon välein, annosta suurennettiin 400 mg:aan Cimziaa kahden viikon välein vasteen säilyttämiseksi. Analyysissa, jossa kaikkia potilaita, joiden hoito oli epäonnistunut, pidettiin hoitoon vastaamattomina, 200 mg Cimziaa kahden viikon välein saaneessa hoitoryhmässä vasteen säilyttäneitä oli 96 viikkoa kestäneen avoimen lisähoitojakson jälkeen 84,5 % tutkittavista, jotka saavuttivat PASI 75 -vasteen viikolla 16 ja

78,4 % tutkittavista, joiden PGA-taso oli viikolla 16 ”täysin parantunut” tai ”lähes parantunut”. Cimziaa 400 mg kahden viikon välein saaneessa ryhmässä, joka sai avoimen hoitojakson alussa Cimziaa 200 mg kahden viikon välein, vasteen säilyttäneitä oli 84,7 % tutkittavista, jotka saavuttivat PASI 75 -vasteen viikolla 16, ja 73,1 % tutkittavista, joiden PGA-taso oli viikolla 16 ”täysin parantunut” tai ”lähes parantunut”.

Hoitoon vastanneiden määrät perustuvat logistiseen regressiomalliin, jossa puuttuvat tiedot laskettiin 48 tai 144 viikon ajalta moninkertaisella imputoinnilla (MCMC-menetelmä) yhdistettynä hoidon epäonnistumisen osalta NRI-menetelmään.

CIMPACT-tutkimuksessa viikolla 16 PASI-75-vasteen saaneilla potilailla, jotka saivat 400 mg Cimziaa kahden viikon välein ja jotka satunnaistettiin uudelleen saamaan joko Cimziaa 400 mg tai 200 mg kahden viikon välein tai lumelääkettä, Cimziaa saaneissa ryhmissä oli prosentuaalisesti enemmän PASI-75-vasteen saavuttaneita viikolla 48 kuin lumelääkeryhmässä (98,0 %, 80,0 % ja 36,0 % ryhmittäin). Viikolla 16 PASI-75-vasteen saaneista, 200 mg Cimziaa kahden viikon välein saaneista potilaista, jotka oli uudelleen satunnaistettu saamaan joko 400 mg Cimziaa neljän viikon välein, 200 mg Cimziaa kahden viikon välein tai lumelääkettä, Cimzia-ryhmissä oli myös suurempi prosenttiosuus PASI-75-vasteen saaneita viikolla 48 kuin lumelääkeryhmässä (88,6 %, 79,5 % ja 45,5 % ryhmittäin). Puuttuvat tiedot korvattiin non-responder imputation (NRI) -menetelmällä.

Elämänlaatu / potilaiden ilmoittamat hoitotulokset

Tilastollisesti merkitsevät parannukset lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 16 lähtötilanteesta alkaen (CIMPASI-1 ja CIMPASI-2) havaittiin DLQI-indeksissä (Dermatology Life Quality Index). Keskimääräinen väheneminen (parantuminen) DLQI-indeksissä lähtötilanteesta alkaen oli -8,9…-11,1, kun Cimzia-annos oli 200 mg kahden viikon välein, ja -9,6…-10,0, kun Cimzia-annos oli 400 mg kahden viikon välein verrattuna lumelääkeryhmään, jossa vastaavat arvot olivat -2,9…-3,3 viikolla 16.

Lisäksi viikolla 16 suurempi osa Cimziaa saaneista potilaista sai DLQI-indeksin 0 tai 1 (45,5 % ja 50,6 % ryhmässä 400 mg Cimziaa kahden viikon välein; 47,4 % ja 46,2 % ryhmässä 200 mg Cimziaa kahden viikon välein; 5,9 % ja 8,2 % lumelääkeryhmässä).

Parannus DLQI-indeksissä säilyi viikkoon 144 saakka tai pieneni hiukan.

Lumelääkettä saaneisiin verrattuna Cimzia-hoitoa saaneiden potilaiden ilmoittama paraneminen oli Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)-D -asteikolla suurempi.

Immunogeenisuus

Seuraavat tiedot kuvaavat niiden potilaiden prosenttiosuutta, joiden sertolitsumabipegolin vasta-aineiden testitulosten katsottiin olevan positiivisia ELISA-määrityksessä ja myöhemmin vielä herkemmässä määrityksessä. Nämä tulokset ovat hyvin riippuvaisia määrityksen herkkyydestä ja spesifisyydestä. Määrityksissä havaittu vasta-aineiden (neutraloivat vasta-aineet mukaan lukien) ilmaantuvuus on hyvin riippuvainen monista eri tekijöistä, joita ovat esimerkiksi määrityksen herkkyys ja spesifisyys, testimenetelmä, näytteiden käsittely, näytteiden ottoajankohta, samanaikaiset lääkitykset ja perussairaudet. Näistä syistä alla kuvatuissa tutkimuksissa havaitun sertolitsumabipegolin vasta-aineiden ilmaantuvuuden vertaaminen vasta-aineiden ilmaantuvuuteen muissa tutkimuksissa tai muiden valmisteiden käytön yhteydessä voi antaa harhaanjohtavia tuloksia.

Nivelreuma
Niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, joilla havaittiin vähintään kerran vasta-aineita Cimzia-valmisteelle, oli 9,6 % nivelreumaa koskevissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Noin kolmanneksella vasta-ainepositiivisista potilaista vasta-aineet olivat neutraloivia *in vitro*. Samanaikaista immunosuppressiivista hoitoa (metotreksaatti) saaneille potilaille muodostui vasta-aineita harvemmin kuin potilaille, jotka eivät saaneet immunosuppressiivista hoitoa lähtötilanteesta. Vasta-aineiden muodostumiseen liittyi lääkeaineen pitoisuuden pienenemistä plasmassa ja osalla potilaista tehon heikkenemistä.

Kahdessa pitkäaikaisessa (altistus pisimmillään 5 vuotta) avoimessa tutkimuksessa niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, joilla havaittiin vasta-aineita Cimzia-valmisteelle vähintään kerran, oli 13 % (Cimzia-vasta-aineiden muodostus oli tilapäistä 8,4 prosentilla ja pysyvää 4,7 prosentilla kaikista potilaista). Niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, jotka olivat vasta-ainepositiivisia ja joilla plasman lääkeainepitoisuus oli laskenut pysyvästi, oli 9,1 %. Kuten lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, vasta-ainepositiivisuuteen liittyi osalla potilaista tehon heikkenemistä.

Faasin III tutkimustietoihin perustuva farmakodynaaminen malli ennustaa, että noin 15 %:lle potilaista kehittyy vasta-aineita kuuden kuukauden kuluessa, kun heidän hoitonsa toteutetaan suositellulla annoksella (aloitusannoksen jälkeen 200 mg kahden viikon välein) ilman samanaikaista metotreksaattihoitoa. Tämä potilasosuus pienenee, kun samanaikaisen metotreksaattihoidon annosta suurennetaan. Nämä tulokset ovat melko samansuuntaiset havaittujen tietojen kanssa.

Nivelpsoriaasi
Niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, joilla havaittiin vähintään kerran vasta-aineita Cimzia-valmisteelle viikolle 24 asti, oli 11,7 % faasin III lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui nivelpsoriaasipotilaita. Vasta-aineiden muodostumiseen liittyi lääkeaineen pitoisuuden pienenemistä plasmassa.

Koko tutkimuksen (pisimmillään 4 vuoden altistuksen) aikana niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, joilla havaittiin vähintään kerran vasta-aineita Cimzia-valmisteelle, oli 17,3 % (Cimzia-vasta-aineiden muodostus oli tilapäistä 8,7 %:lla ja pysyvää 8,7 %:lla). Niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, jotka olivat vasta-ainepositiivisia ja joilla plasman lääkeainepitoisuus oli laskenut pysyvästi, oli 11,5 %.

Läiskäpsoriaasi
Lumelääkkeellä ja vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa faasin III tutkimuksissa Cimzia-vasta-aineille vähintään kerran positiivisia potilaita oli enintään 48 viikon hoidon aikana 8,3 % (22/265) ryhmässä, joka sai Cimziaa 400 mg kahden viikon välein, ja 19,2 % (54/281) ryhmässä, joka sai Cimziaa 200 mg kahden viikon välein. CIMPASI-1- ja CIMPASI-2-tutkimuksissa kuusikymmentä potilasta oli vasta-aine-positiivisia; 27:ltä näistä potilaista voitiin määrittää neutraloivat vasta-aineet ja tulos oli positiivinen. Vasta-ainepositiivisuutta havaittiin ensimmäisen kerran avoimella hoitojaksolla 2,8 %:lla (19/668) potilaista. Vasta-ainepositiivisuuteen liittyi pienentynyt lääkepitoisuus plasmassa ja joillakin potilailla lääkkeen heikentynyt teho.

Aksiaalinen spondylartriitti
AS001
Aksiaalista spondylartriittia (alaryhminä selkärankareuma ja röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti) sairastavilla potilailla tehdyssä faasin III lumekontrolloidussa AS001-tutkimuksessa niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, joilla havaittiin vähintään kerran vasta-aineita Cimzia-valmisteelle viikkoon 24 mennessä, oli 4,4 %. Vasta-aineiden muodostumiseen liittyi lääkeaineen pitoisuuden pienenemistä plasmassa.

Niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, joilla havaittiin vähintään kerran vasta-aineita Cimzia-valmisteelle koko tutkimuksen aikana (kesto enintään 192 viikkoa), oli 9,6 % (Cimzia-vasta-aineiden muodostus oli tilapäistä 4,8 %:lla ja pysyvää 4,8 %:lla). Niiden potilaiden kokonaisprosenttiosuus, jotka olivat vasta-ainepositiivisia ja joilla plasman lääkeainepitoisuus oli laskenut pysyvästi, oli arviolta 6,8 %.

AS0006 ja C-OPTIMISE
Herkempää ja lääketolerantimpaa määritystä käytettiin ensimmäisen kerran AS0006-tutkimuksessa (ja myöhemmin myös C-OPTIMISE-tutkimuksessa). Tämän seurauksena suuremmassa osassa näytteitä todettiin mitattavissa olevia Cimzia-vasta-ainepitoisuuksia, joten suurempi määrä potilaita luokiteltiin vasta-ainepositiivisiksi. AS0006-tutkimuksessa Cimzia-vasta-ainepositiivisten potilaiden kokonaismäärä oli 97 % (248/255 potilasta) enintään 52 viikon pituisen hoidon jälkeen. Vain suurimmat titterit olivat yhteydessä pienentyneisiin Cimzia-pitoisuuksiin plasmassa. Tehoon

kohdistuvaa vaikutusta ei kuitenkaan havaittu. C-OPTIMISE-tutkimuksesta saatiin Cimzia-vasta-aineiden osalta samankaltaisia tuloksia. C-OPTIMISE-tutkimuksen tulokset myös osoittivat, että Cimzia-annoksen pienentäminen tasolle 200 mg neljän viikon välein ei vaikuttanut immunogeenisuustuloksiin.

Noin 22 %:lla (54/248) AS0006-tutkimukseen osallistuneista potilaista, jotka olivat Cimzia-vasta-ainepositiivisia, oli neutraloiviksi luokiteltuja vasta-aineita. Neutraloivia vasta-aineita ei arvioitu C-OPTIMISE-tutkimuksessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Plasman sertolitsumabipegolipitoisuudet olivat yleisesti suhteessa annokseen. Nivelreuma- ja psoriaasipotilaiden farmakokinetiikan havaittiin olevan samankaltainen kuin terveiden tutkimushenkilöiden.

Imeytyminen
Kun sertolitsumabipegolia annetaan ihon alle, plasman huippupitoisuudet saavutetaan 54–171 tunnissa injektion jälkeen. Sertolitsumabipegolin biologinen hyötyosuus (F) on ihon alle annettuna noin 80 % (vaihteluväli 76–88 %) verrattuna valmisteen antamiseen laskimoon.

Jakautuminen
Populaatiofarmakokineettisessä analyysissa näennäiseksi jakautumistilavuudeksi (V/F) arvioitiin 8,01 litraa nivelreumaa sairastavilla potilailla ja 4,71 litraa läiskäpsoriaasipotilailla.

Biotransformaatio ja eliminaatio
Pegylaatio, PEG-polymeerien kovalenttinen kiinnittyminen peptideihin, viivästyttää näiden partikkelien eliminaatiota verenkierrosta useilla mekanismeilla, kuten munuaispuhdistuman heikkenemisellä, proteolyysin vähenemisellä ja immunogeenisuuden vähenemisellä. Tämän mukaisesti sertolitsumabipegoli on polyetyleeniglykoliin konjugoitu Fab'-vasta-ainefragmentti ja tarkoituksena on pidentää Fab'-fragmentin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika plasmassa vastaavaksi kuin koko vasta-ainevalmisteen puoliintumisaika. Terminaalisen eliminaatiovaiheen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli kaikilla tutkituilla annoksilla noin 14 vuorokautta.

Puhdistuman arvioitiin nivelreumapotilaiden populaatiofarmakokineettisessä analyysissa olleen ihon alle annetun annoksen jälkeen 21,0 ml/h, jolloin yksilöiden välinen vaihtelu on 30,8 % (CV) ja antokertojen välinen vaihtelu 22,0 %. Aiemmin käytetyllä ELISA-menetelmällä arvioituna vasta-aineiden muodostuminen sertolitsumabipegolia vastaan johti puhdistuman suurenemiseen noin kolminkertaiseksi. Yksittäisen 40 kg:n painoisen nivelreumapotilaan puhdistuma oli 29 % pienempi ja 120 kg:n painoisen nivelreumapotilaan puhdistuma oli 38 % suurempi 70 kg:n painoiseen henkilöön verrattuna. Puhdistuma psoriaasipotilailla oli ihon alle annetun annoksen jälkeen 14 ml/h, jolloin yksilöiden välinen vaihtelu oli 22,2 % (CV).

Fab'-fragmentti sisältää proteiiniyhdisteitä ja sen oletetaan hajoavan proteolyysin kautta peptideiksi ja aminohapoiksi. Dekonjugoitunut PEG-osa eliminoituu plasmasta nopeasti ja erittyy tuntemattomassa määrin munuaisten kautta.

Erityispotilasryhmät
Munuaisten vajaatoiminta
Erityisiä kliinisiä tutkimuksia, joilla arvioitaisiin munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta sertolitsumabipegolin tai sen PEG-osan farmakokinetiikkaan, ei ole tehty. Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastaviin potilaisiin perustuva populaatiofarmakokineettinen analyysi ei kuitenkaan viitannut kreatiniinipuhdistumaan kohdistuviin vaikutuksiin. Annossuositusten antamiseen keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidossa ei ole riittävästi tietoa. Sertolitsumabipegolin PEG-osan farmakokinetiikan oletetaan olevan riippuvainen munuaisten toiminnasta, mutta sitä ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta
Erityisiä kliinisiä tutkimuksia, joilla arvioitaisiin maksan vajaatoiminnan vaikutusta sertolitsumabipegolin farmakokinetiikkaan, ei ole tehty.

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)
Iäkkäillä potilailla ei ole tehty erityisiä kliinisiä tutkimuksia, mutta ikään liittyviä vaikutuksia ei havaittu nivelreumapotilailla tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa 78 tutkittavista (13,2 % potilaista) oli vähintään 65-vuotiaita ja iäkkäin tutkimuspotilas 83-vuotias. Ikään liittyviä vaikutuksia ei havaittu aikuisilla läiskäpsoriaasipotilailla tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyyseissä.

Sukupuoli
Sukupuoli ei vaikuttanut sertolitsumabipegolin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Koska puhdistuma on pienempi, jos paino on alhaisempi, naisten systeeminen altistus sertolitsumabipegolille saattaa yleensä olla jonkin verran suurempi kuin miehillä.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet
Faasien II ja III kliinisten tutkimustietojen perusteella nivelreumapotilailla määriteltiin populaation altistus–vastesuhde plasman annosvälinaikaisen keskimääräisen sertolitsumabipegolipitoisuuden (C_{avg}) ja tehon (ACR 20 vasteen saaneen määritelmä) välillä. Tyypillinen annosvälin aikainen pitoisuus plasmassa (C_{avg}), joka sai aikaan puolet ACR 20 -vasteen suurimmasta todennäköisyydestä (EC50), oli 17 µg/ml (95 %:n luottamusväli: 10–23 µg/ml). Vastaavasti faasin III kliinisten tutkimustietojen perusteella psoriaasipotilailla määriteltiin populaation altistus–vastesuhde plasman sertolitsumabipegolipitoisuuden ja PASI-indeksin välillä: EC90 oli 11,1 µg/ml.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Valmisteen turvallisuutta selvittänyt ei-kliininen pivotaalitutkimus tehtiin cynomolgus-apinoilla. Histopatologinen tutkimus paljasti rotilla ja apinoilla ihmiselle annettavia annoksia suuremmilla annoksilla solujen vakuolisaatiota, jota esiintyi useissa elimissä lähinnä makrofageissa (imusolmukkeissa, injektiokohdassa, pernassa, lisämunuaisissa, kohdussa, kohdunkaulassa, aivokammion suonipunoksessa ja suonipunoksen epiteelisoluissa). Tämä löydös johtui todennäköisesti polyetyleeniglykoliosan soluunotosta. Ihmisen vakuoleja sisältävien makrofagien toiminnalliset tutkimukset *in vitro* osoittivat, että kaikki tutkitut toiminnot olivat säilyneet. Rotilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että yli 90 % annetusta polyetyleeniglykolista eliminoitui kerta-annoksen jälkeisten kolmen kuukauden aikana, ja virtsa oli tällöin tärkein eliminaatioreitti.

Sertolitsumabipegoli ei ristireagoi jyrsijän TNF:n kanssa. Toksikologisia reproduktiotutkimuksia on siksi tehty rotan TNF:n tunnistavalla homologisella reagenssilla. Näiden tietojen merkitys ihmiseen kohdistuvan riskin arvioinnin kannalta saattaa olla vähäinen. Rotilla ei havaittu emon hyvinvointiin tai naaraan hedelmällisyyteen, alkioon tai sikiöön, syntymän aikaisiin tai sen jälkeisiin lisääntymisindekseihin kohdistuvia haittoja käytettäessä jyrsijän anti-rotta-TNF-α:n PEGyloitua Fab'-fragmenttia (cTN3 PF) pitkäkestoisen TNF-α-suppression jälkeen. Urosrotilla havaittiin siittiöiden liikkuvuuden vähenemistä ja tendenssimäisesti siittiömäärän vähenemistä.

Jakautumistutkimukset ovat osoittaneet, että cTN3 PF:n erittyminen istukan ja maidon kautta sikiöön ja vastasyntyneen verenkiertoon on vähäistä. Sertolitsumabipegoli ei sitoudu vastasyntyneen Fc-reseptoriin (FcRn). Tiedot istukan läpäisevyysmallista *ex vivo* viittaavat lievään tai merkityksettömään sertolitsumabipegolin siirtymiseen sikiötilaan. Lisäksi on tehty FcRn-välitteisiä transsytoosikokeita soluilla, jotka on transfektoitu ihmisen FcRn-reseptorilla. Transsytoosin havaittiin näissä kokeissa olevan merkityksetöntä (ks. kohta 4.6).

Prekliinisissä tutkimuksissa ei osoitettu mutageenisuutta eikä klastogeenisuutta. Sertolitsumabipegolilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaatti
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.
Katso myös kohdasta 6.4 käyttöaika säilytettäessä huoneenlämmössä (enintään 25 °C).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 ºC).
Ei saa jäätyä.
Pidä annostelulaitteen säiliö ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Annostelulaitteita voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) valolta suojattuna yhden enintään 10 vuorokauden mittaisen ajanjakson ajan, jonka jälkeen annostelulaitteet **on käytettävä tai hävitettävä.**

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Yhden ml:n säiliö annostelulaitteeseen, joka sisältää esitäytetyn ruiskun (tyypin I lasia), jossa on männän pysäytin (bromobutyylikumia). Esitäytetty ruisku sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia. Neulan suojus on styreenibutadieenikumia ja sisältää luonnonkumin (lateksin) johdannaista (ks. kohta 4.4).

Pakkaus, jossa 2 säiliötä annostelulaitteeseen ja 2 alkoholipyyhettä.
Kerrannaispakkaus, jossa 6 (3 x 2) säiliötä annostelulaitteeseen ja 6 (3 x 2) alkoholipyyhettä.
Kerrannaispakkaus, jossa 10 (5 x 2) säiliötä annostelulaitteeseen ja 10 (5 x 2) alkoholipyyhettä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pakkausselosteessa ja sähkömekaanisen ava-injektiolaitteen ohjekirjassa on annettu tarkat tiedot säiliöön annostelulaitetta varten pakatun Cimzia-valmisteen valmistelusta ja annosta.
Tämä lääkevalmiste on yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
BE-1070 Bryssel
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/544/008
EU/1/09/544/009
EU/1/09/544/010

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1. lokakuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. toukokuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla http://www.ema.europa.eu

LIITE II

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
BE-1420 Braine l'Alleud
Belgia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT TAI EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että ennen valmisteen tuomista myyntiin kaikki lääkärit, joiden odotetaan määräävän/käyttävän Cimzia-valmistetta, ovat saaneet seuraavan tietopaketin:
- valmisteyhteenveto
- muistutuskortti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkokotelo (2 esitäytetyn ruiskun ja 2 alkoholipyyhkeen pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
sertolitsumabipegoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia yhdessä ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumasetaatti, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
2 kertakäyttöistä esitäytettyä ruiskua
2 alkoholipyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bryssel
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/544/001

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Cimzia 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kerrannaispakkaus, jossa 6 (3 x 2) esitäytettyä ruiskua ja 6 (3 x 2) alkoholipyyhettä (myös Blue box)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
sertolitsumabipegoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia yhdessä ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumasetaatti, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Kerrannaispakkaus: 6 (3 x 2) kertakäyttöistä esitäytettyä ruiskua ja 6 (3 x 2) alkoholipyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bryssel
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/544/002

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Cimzia 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kerrannaispakkaus, jossa 10 (5 x 2) esitäytettyä ruiskua ja 10 (5 x 2) alkoholipyyhettä (myös Blue box)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
sertolitsumabipegoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia yhdessä ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumasetaatti, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Kerrannaispakkaus: 10 (5 x 2) kertakäyttöistä esitäytettyä ruiskua ja 10 (5 x 2) alkoholipyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bryssel
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/544/004

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Cimzia 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

6 ruiskun kerrannaispakkauksessa oleva välipakkauksen kotelo (2 esitäytetylle ruiskulle ja 2 alkoholipyyhkeelle)(ei Blue box -tekstiä)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
sertolitsumabipegoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia yhdessä ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumasetaatti, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
2 kertakäyttöistä esitäytettyä ruiskua
2 alkoholipyyhettä
Kerrannaispakkauksen osia ei voi myydä erikseen

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bryssel
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/544/002

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Cimzia 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

10 esitäytetyn ruiskun kerrannaispakkauksessa oleva välipakkauksen kotelo (2 esitäytetylle ruiskulle ja 2 alkoholipyyhkeelle) (ei Blue box -tekstiä)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
sertolitsumabipegoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia yhdessä ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumasetaatti, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
2 kertakäyttöistä esitäytettyä ruiskua
2 alkoholipyyhettä
Kerrannaispakkauksen osia ei voi myydä erikseen

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bryssel
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/544/004

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Cimzia 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus, jossa 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus, ja 2 alkoholipyyhettä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
sertolitsumabipegoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia yhdessä ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumasetaatti, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
2 kertakäyttöistä esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus ja
2 alkoholipyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain terveydenhuollon ammattilaisille.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bryssel
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/544/003

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Cimzia 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI -LIUSKOISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ANNOSALUSTAN TAUSTATEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
sertolitsumabipegoli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

UCB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkokotelo, jossa 2 esitäytettyä kynää ja 2 alkoholipyyhettä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
sertolitsumabipegoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia yhdessä ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumasetaatti, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä (AutoClicks)
2 kertakäyttöistä esitäytettyä AutoClicks-kynää
2 alkoholipyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bryssel
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/544/005

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Cimzia 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kerrannaispakkauksen kotelo, jossa 6 (3 x 2) esitäytettyä kynää ja 6 (3 x 2) alkoholipyyhettä (myös Blue box)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
sertolitsumabipegoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia yhdessä ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumasetaatti, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä (AutoClicks)
Kerrannaispakkaus: 6 (3 x 2) kertakäyttöistä esitäytettyä kynää ja 6 (3 x 2) alkoholipyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bryssel
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/544/006

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Cimzia 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kerrannaispakkauksen kotelo, jossa 10 (5 x 2) esitäytettyä kynää ja 10 (5 x 2) alkoholipyyhettä (myös Blue box)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
sertolitsumabipegoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia yhdessä ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumasetaatti, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä (AutoClicks)
Kerrannaispakkaus: 10 (5 x 2) kertakäyttöistä esitäytettyä kynää ja 10 (5 x 2) alkoholipyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bryssel
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/544/007

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Cimzia 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

6 ruiskun kerrannaispakkauksessa oleva välipakkauksen kotelo (2 esitäytetylle kynälle ja 2 alkoholipyyhkeelle)(ei Blue box -tekstiä)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
sertolitsumabipegoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia yhdessä ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumasetaatti, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä (AutoClicks)
2 esitäytettyä kertakäyttöistä AutoClicks-kynää
2 alkoholipyyhettä
Kerrannaispakkauksen osia ei voi myydä erikseen

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bryssel
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/544/006

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Cimzia 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

10 kynän kerrannaispakkauksessa oleva välipakkauksen kotelo (2 esitäytetylle kynälle ja 2 alkoholipyyhkeelle) (ei Blue box -tekstiä)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
sertolitsumabipegoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia yhdessä ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumasetaatti, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä (AutoClicks)
2 esitäytettyä kertakäyttöistä AutoClicks-kynää
2 alkoholipyyhettä
Kerrannaispakkauksen osia ei voi myydä erikseen

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bryssel
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/544/007

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Cimzia 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkokotelo (2 annostelulaitteen säiliön ja 2 alkoholipyyhkeen pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, säiliö annostelulaitteeseen
sertolitsumabipegoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi säiliö annostelulaitteeseen sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia yhdessä ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumasetaatti, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, säiliö annostelulaitteeseen
2 kertakäyttöistä säiliötä annostelulaitteeseen
2 alkoholipyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä annostelulaitteen säiliö ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bryssel
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/544/008

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Cimzia 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kerrannaispakkauksen kotelo, jossa 6 (3 x 2) säiliötä annostelulaitteeseen ja 6 (3 x 2) alkoholipyyhettä
(myös Blue box)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, säiliö annostelulaitteeseen
sertolitsumabipegoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi säiliö annostelulaitteeseen sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia yhdessä ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumasetaatti, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, säiliö annostelulaitteeseen
Kerrannaispakkaus: 6 (3 x 2) kertakäyttöistä säiliötä annostelulaitteeseen ja 6 (3 x 2) alkoholipyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä annostelulaitteen säiliö ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bryssel
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/544/009

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Cimzia 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kerrannaispakkauksen kotelo, jossa 10 (5 x 2) säiliötä annostelulaitteeseen ja 10 (5 x 2) alkoholipyyhettä
(myös Blue box)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, säiliö annostelulaitteeseen
sertolitsumabipegoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi säiliö annostelulaitteeseen sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia yhdessä ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumasetaatti, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, säiliö annostelulaitteeseen
Kerrannaispakkaus: 10 (5 x 2) kertakäyttöistä säiliötä annostelulaitteeseen ja 10 (5 x 2) alkoholipyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä säiliö annostelulaitteeseen ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bryssel
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/544/010

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Cimzia 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

6 annostelulaitteen säiliön kerrannaispakkauksessa oleva välipakkauksen kotelo (2 annostelulaitteen säiliölle ja 2 alkoholipyyhkeelle)(ei Blue box -tekstiä)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, säiliö annostelulaitteeseen
sertolitsumabipegoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi säiliö annostelulaitteeseen sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia yhdessä ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumasetaatti, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, säiliö annostelulaitteeseen
2 kertakäyttöistä säiliötä annostelulaitteeseen
2 alkoholipyyhettä
Kerrannaispakkauksen osia ei voi myydä erikseen

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä annostelulaitteen säiliö ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bryssel
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/544/009

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Cimzia 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

10 annostelulaitteen säiliön kerrannaispakkauksessa oleva välipakkauksen kotelo (2 annostelulaitteen säiliölle ja 2 alkoholipyyhkeelle) (ei Blue box -tekstiä)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, säiliö annostelulaitteeseen
sertolitsumabipegoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi säiliö annostelulaitteeseen sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia yhdessä ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumasetaatti, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, säiliö annostelulaitteeseen
2 kertakäyttöistä säiliötä annostelulaitteeseen
2 alkoholipyyhettä
Kerrannaispakkauksen osia ei voi myydä erikseen

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä annostelulaitteen säiliö ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bryssel
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/544/010

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Cimzia 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

RUISKUN/KYNÄN/ANNOSTELULAITTEEN SÄILIÖN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Cimzia 200 mg injektioneste
sertolitsumabipegoli
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
sertolitsumabipegoli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, jota ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Katso kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Cimzia on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Cimziaa
3. Miten Cimziaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cimzia-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Lääkäri antaa sinulle myös muistutuskortin, joka sisältää tärkeitä turvallisuustietoja, joista sinun on oltava tietoinen ennen Cimzia-hoidon aloittamista ja sen aikana. Pidä muistutuskortti mukanasi.

1. Mitä Cimzia on ja mihin sitä käytetään

Cimzia sisältää vaikuttavana aineena sertolitsumabipegolia, joka on humanisoidun vasta-aineen osa. Vasta-aineet ovat valkuaisaineita, jotka tunnistavat tiettyjä muita valkuaisaineita ja sitoutuvat niihin. Cimzia sitoutuu tiettyyn tuumorinekroositekijä alfaksi (TNF-α) kutsuttuun valkuaisaineeseen. Cimzia estää näin TNF-α:aa ja hillitsee siten tulehdusta sellaisissa sairauksissa kuten nivelreuma, aksiaalinen spondyloartriitti, nivelpsoriaasi ja psoriaasi. TNF-α:an sitoutuvia lääkkeitä kutsutaan myös TNF:n estäjiksi.

Cimziaa käytetään aikuisille seuraavissa tulehduksellisissa sairauksissa:
- **nivelreuma**
- **aksiaalinen spondylartriitti** (sisältää mm. selkärankareuman ja röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin)
- **nivelpsoriaasi**
- **läiskäpsoriaasi**.

Nivelreuma
Cimziaa käytetään nivelreuman hoitoon. Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus. Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea aktiivinen nivelreuma, voit saada ensin muita lääkkeitä, tavallisesti metotreksaattia. Jos vasteesi näihin lääkkeisiin ei ole riittävä, nivelreumaasi hoidetaan Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmällä. Jos metotreksaatti ei lääkärin mielestä sovi sinulle, Cimzia voidaan antaa yksinään.

Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmällä voidaan hoitaa myös vaikeaa, aktiivista ja etenevää nivelreumaa, vaikka potilas ei olisikaan aiemmin käyttänyt metotreksaattia tai muita lääkkeitä.

Yhdessä metotreksaatin kanssa annettavalla Cimzia-hoidolla pyritään
- vähentämään sairauden oireita ja löydöksiä
- hidastamaan sairauden aiheuttamien nivelten rusto- ja luuvaurioiden syntymistä
- parantamaan fyysistä toimintakykyä ja suoriutumista päivittäisistä toimista.

Selkärankareuma ja röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti
Cimziaa käytetään vaikean aktiivisen selkärankareuman ja röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin hoitoon. Nämä sairaudet ovat selkärangan tulehduksellisia sairauksia. Jos sinulla on joko selkärankareuma tai röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti, saat ennen Cimziaa muita lääkkeitä. Jos vasteesi näihin lääkkeisiin ei ole riittävä, saat Cimziaa

- vähentämään sairauden oireita ja löydöksiä
- parantamaan fyysistä toimintakykyä ja suoriutumista päivittäisistä toimista.

Nivelpsoriaasi
Cimziaa käytetään aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon. Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen nivelsairaus, johon tavallisesti liittyy psoriaasi. Jos sinulla on aktiivinen nivelpsoriaasi, saat ensin muita lääkkeitä, tavallisesti metotreksaattia. Jos vasteesi näihin lääkkeisiin ei ole riittävä, saat Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmää

- vähentämään sairauden oireita ja löydöksiä
- parantamaan fyysistä toimintakykyä ja suoriutumista päivittäisistä toimista.

Jos metotreksaatti ei lääkärin mielestä sovi sinulle, Cimzia voidaan antaa yksinään.

Läiskäpsoriaasi
Cimzia on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon. Läiskäpsoriaasi on ihon tulehduksellinen sairaus, joka voi vaikuttaa myös päänahkaan ja kynsiin.
Cimzia-valmistetta käytetään vähentämään ihon tulehdusta ja muita taudin merkkejä ja oireita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Cimziaa

ÄLÄ käytä Cimzia-valmistetta

- jos olet **ALLERGINEN** sertolitsumabipegolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on vaikea infektio, kuten aktiivinen **TUBERKULOOSI**.
- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea **SYDÄMEN VAJAATOIMINTA**. Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on ollut vakava sydänsairaus.

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille ennen Cimzia-hoitoa, jos jokin seuraavista koskee sinua:
Allergiset reaktiot

- Jos sinulle ilmaantuu **ALLERGISIA REAKTIOITA**, kuten puristuksen tunnetta rinnassa, hengityksen vinkumista, heitehuimausta, turvotusta tai ihottumaa, lopeta Cimzian käyttö ja ota **HETI** yhteyttä lääkäriin. Osa näistä reaktioista saattaa ilmaantua ensimmäisen Cimzia-injektion jälkeen.
- Jos sinulla on joskus ollut allerginen reaktio lateksille.

Infektiot

- Jos sinulla on aiemmin ollut **TOISTUVIA tai OPPORTUNISTISIA INFEKTIOITA** tai muita sairauksia, jotka suurentavat infektioiden vaaraa (esim. immunosuppressiivinen hoito, joka voi heikentää vastustuskykyäsi infektioita vastaan).
- Jos sinulla on infektio tai jos sinulle kehittyy infektion oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hammasvaivoja. Saatat saada Cimzia-hoidon aikana tavallista helpommin infektioita, kuten vakavia tai harvinaisissa tapauksissa henkeä uhkaavia infektioita.
- Koska Cimzia-hoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu **TUBERKULOOSIA**, lääkäri tutkii sinulta tuberkuloosin oireet ja löydökset ennen Cimzia-hoidon aloittamista. Tämä käsittää tarkkojen terveydellisten taustatietojen selvittämisen, keuhkokuvan ja tuberkuliinikokeen. Näiden tutkimusten tekeminen merkitään muistutuskorttiisi. Jos sinulla todetaan piilevä (inaktiivinen) tuberkuloosi, saatat tarvita asianmukaista tuberkuloosin estohoitoa ennen Cimzia-hoidon aloittamista. Joissakin harvinaisissa tapauksissa hoidon aikana voi ilmetä tuberkuloosi, vaikka olisit saanut tuberkuloosin estohoitoa. On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos olet joskus

sairastanut tuberkuloosia tai olet ollut läheisessä kontaktissa tuberkuloosia sairastavan kanssa. Jos sinulla ilmenee tuberkuloosin (sitkeää yskää, painon laskua, haluttomuutta, vähäistä kuumetta) tai muun infektion oireita Cimzia-hoidon aikana tai sen jälkeen, kerro siitä heti lääkärille.

- Jos olet vaarassa saada **HEPATIITTI B -VIRUSINFEKTION,** jos olet kyseisen viruksen kantaja, tai jos sinulla on aktiivinen hepatiitti B -infektio, Cimzia saattaa suurentaa viruksen uudelleen aktivoitumisen vaaraa tämän viruksen kantajilla. Jos näin käy, lopeta Cimzia-valmisteen käyttö. Lääkärin tulisi tehdä sinulle hepatiitti B -testi ennen Cimzia-hoidon aloittamista.

Sydämen vajaatoiminta

- Jos sinulla on lievä **SYDÄMEN VAJAATOIMINTA** ja saat Cimzia-hoitoa, lääkärin on seurattava tarkoin sydämen vajaatoiminnan tilannetta. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla on tai on ollut vakava sydänsairaus. Jos sinulle kehittyy uusia sydämen vajaatoiminnan oireita (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta) tai oireet pahenevat, sinun on otettava heti yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää lopettaa Cimzia-hoitosi.

Syöpä

- Cimzia-hoitoa tai muita TNF:n estäjiä saaneilla potilailla on toisinaan, mutta melko harvoin, raportoitu tietyntyyppistä **SYÖPÄÄ**. Henkilöillä, joilla on ollut vakavampiasteinen nivelreuma jo pitkän aikaa, saattaa olla keskimääräistä suurempi vaara sairastua tietynlaiseen imusolmukesyöpään, jota kutsutaan lymfoomaksi. Jos saat Cimzia-hoitoa, lymfooman tai muun syövän kehittymisen riski saattaa suurentua. Cimzia-hoitoa saavilla potilailla on lisäksi todettu melko harvinaisina tapauksina ei-melanooma ihosyöpää. Jos Cimzia-hoidon aikana tai sen jälkeen ilmaantuu uusia ihomuutoksia tai jo olemassa olevan ihomuutoksen ulkonäkö muuttuu, kerro siitä lääkärille.
- TNF:n estäjiä saaneilla lapsilla ja teini-ikäisillä potilailla on raportoitu syöpiä, myös harvinaisia syöpätyyppejä, jotka ovat toisinaan johtaneet potilaan kuolemaan (ks. jäljempänä ”Lapset ja nuoret”).

Muut sairaudet

- Kroonista keuhkoahtaumatautia (COPD) sairastavien tai runsaasti tupakoivien syöpäriski saattaa olla suurentunut Cimzia-hoidon yhteydessä. Jos sairastat kroonista keuhkoahtaumatautia tai tupakoit runsaasti, keskustele lääkärin kanssa, sopiiko hoito TNF:n estäjällä sinulle.
- Jos sinulla on keskushermostosairaus, kuten MS-tauti, lääkäri päättää tällöin, voitko käyttää Cimzia-valmistetta.
- Osalla potilaista elimistö ei tuota riittävästi verisoluja infektioiden vastustamiseen tai verenvuotojen tyrehtymiseen. Jos sinulle ilmaantuu kuumetta, joka ei häviä, tai sinulle ilmaantuu hyvin helposti mustelmia tai verenvuotoja tai olet hyvin kalpea, ota heti yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää lopettaa Cimzia-hoitosi.
- Melko harvoin saattaa ilmaantua SLE-nimisen sairauden oireita (esim. pitkäkestoista ihottumaa, kuumetta, nivelkipua ja väsymystä). Jos tällaisia oireita ilmenee, ota yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää lopettaa Cimzia-hoidon.

Rokotukset

- Keskustele lääkärin kanssa, jos olet saanut rokotuksen tai rokotuksen ottaminen on sinulle ajankohtaista. Sinulle ei saa antaa tiettyjä (eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä) rokotteita Cimzia-hoidon aikana.
- Tietyt rokotukset saattavat aiheuttaa infektioita. Jos saat Cimzia-hoitoa raskauden aikana, on vauvallasi suurempi riski saada infektio noin 5 kuukauden ajan viimeisestä raskauden aikaisesta Cimzia-annoksestasi. On tärkeää, että kerrot vauvasi lääkärille ja muulle terveydenhoitohenkilökunnalle Cimzian käytöstäsi, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi pitäisi saada rokotuksia.

Leikkaukset tai hampaisiin liittyvät toimenpiteet
- Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulle suunnitellaan leikkausta tai hampaisiin liittyviä toimenpiteitä. Kerro leikkaavalle lääkärille tai toimenpiteen tekevälle hammaslääkärille, että saat Cimzia-hoitoa ja näytä hänelle muistutuskorttisi.

Lapset ja nuoret
Cimzia-valmisteen käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Cimzia
Cimzia-valmistetta **EI** saa käyttää, jos käytät jotain seuraavista nivelreuman hoitoon käytettävistä lääkkeistä:
- anakinraa
- abataseptia.

Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.

Cimzia-valmistetta voidaan käyttää yhdessä:
- metotreksaatin
- kortikosteroidien tai
- kipulääkkeiden, myös tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien), kanssa.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskauden aikaisesta Cimzia-hoidosta on vain vähän kokemusta.
Cimzia-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi välttämätöntä. Jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen, keskustele lääkärin kanssa riittävän ehkäisyn käytöstä Cimzia-hoidon aikana. Raskautta suunnitteleville naisille voidaan harkita ehkäisyn jatkamista 5 kuukauden ajan viimeisen Cimzia-annoksen jälkeen.

Jos sait Cimzia-hoitoa raskauden aikana, saattaa vauvallasi olla suurempi riski saada infektio. On tärkeää, että kerrot vauvasi lääkärille ja muulle terveydenhoitohenkilökunnalle Cimzia-hoidosta ennen kuin vauvasi saa yhtään rokotusta (katso lisätietoja kohdasta ”*Rokotukset*”).

Cimzia-valmistetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Cimzia saattaa vaikuttaa vähäisessä määrin ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Cimzian ottamisen jälkeen saattaa esiintyä huimausta (myös huoneen pyörimisen tunnetta, näön sumenemista ja väsymystä).

Cimzia sisältää natriumasetaattia ja natriumkloridia
Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 400 mg, eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Cimziaa käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Nivelreuma
- Aikuisten nivelreumapotilaiden aloitusannos on 400 mg viikoilla 0, 2 ja 4.
- Tätä seuraa ylläpitoannos 200 mg kahden viikon välein. Jos lääkehoito tehoaa, lääkäri voi määrätä sinulle vaihtoehtoisen ylläpitoannoksen **4**00 mg joka neljäs viikko.

- Metotreksaattihoitoa jatketaan Cimzia-hoidon aikana. Jos lääkäri toteaa, ettei metotreksaatti sovi sinulle, Cimzia-hoito voidaan antaa yksinään.

Aksiaalinen spondylartriitti
- Aikuisten aksiaalista spondylartriittia sairastavien potilaiden aloitusannos on 400 mg viikoilla 0, 2 ja 4.
- Tätä seuraa ylläpitoannos 200 mg kahden viikon välein (viikosta 6 lähtien) tai 400 mg neljän viikon välein (viikosta 8 lähtien) lääkärin ohjeiden mukaan. Jos olet saanut Cimzia-hoitoa vähintään vuoden ajan ja lääkehoito tehoaa, lääkäri voi määrätä sinulle pienemmän ylläpitoannoksen 200 mg neljän viikon välein.

Nivelpsoriaasi
- Aikuisten nivelpsoriaasipotilaiden aloitusannos on 400 mg viikoilla 0, 2 ja 4.
- Tätä seuraa ylläpitoannos 200 mg kahden viikon välein. Jos lääkehoito tehoaa, lääkäri voi määrätä sinulle vaihtoehtoisen ylläpitoannoksen **4**00 mg joka neljäs viikko. Metotreksaattihoitoa jatketaan Cimzia-hoidon aikana.
- Jos lääkäri toteaa, ettei metotreksaatti sovi sinulle, Cimzia-hoito voidaan antaa yksinään.

Läiskäpsoriaasi
- Aloitusannos läiskäpsoriaasia sairastaville aikuisille on 400 mg kahden viikon välein viikoilla 0, 2 ja 4.
- Tätä seuraa ylläpitoannos 200 mgkahden viikon välein tai 400 mg kahden viikon välein lääkärin ohjeen mukaan.

Miten Cimzia annetaan
Cimzia-hoidon antaa tavallisesti erikoislääkäri tai terveydenhoidon ammattilainen. Saat Cimzia-hoidon joko yhtenä (200 mg:n annos) tai kahtena pistoksena (400 mg:n annos) ihon alle (subkutaanisti, lyhenne: s.c.). Se pistetään tavallisesti reiteen tai vatsaan. Älä kuitenkaan pistä lääkettä ihoalueelle, jolla on punoitusta, mustelmia tai kovettumia.

Ohjeet potilaalle, joka pistää Cimzia-annoksen itse
Lääkäri saattaa antaa sinun pistää Cimzia-pistoksen itse asianmukaisen opastuksen jälkeen. Lue ohjeet Cimzian pistämiseen tämän pakkausselosteen lopusta.

Jos lääkäri on antanut sinulle luvan pistää lääke itse, ota yhteyttä lääkäriin, ennen kuin jatkat lääkkeen pistämistä itse
- 12 viikon kuluttua, jos sinulla on nivelreuma, aksiaalinen spondylartriitti tai nivelpsoriaasi, tai
- 16 viikon kuluttua, jos sinulla on läiskäpsoriaasi.

Näin tehdään siksi, että lääkäri voi selvittää, tehoaako Cimzia-valmiste sinulla vai onko harkittava muuta hoitoa.

Jos käytät enemmän Cimzia-valmistetta kuin sinun pitäisi
Jos lääkäri antaa sinun pistää lääkkeen itse ja otat vahingossa Cimzia-pistoksen useammin kuin lääkäri on määrännyt, ota yhteyttä lääkäriin. Ota aina muistutuskortti ja Cimzia-ulkopakkaus mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat ottaa Cimzia-pistoksen
Jos lääkäri antaa sinun pistää lääkkeen itse ja unohdat ottaa pistoksen, ota seuraava Cimzia-pistos heti kun muistat. Keskustele sitten lääkärisi kanssa ja pistä seuraavat annokset annettujen ohjeiden mukaan.

Jos lopetat Cimzia-valmisteen käytön
Älä lopeta Cimzia-valmisteen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille **HETI**, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista:
- vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergisen reaktion merkkejä (urtikariaa)
- kasvojen, käsien, jalkaterien turpoamista (angioedeemaa)
- hengitys- tai nielemisvaikeuksia (näihin oireisiin on monia syitä)
- rasitukseen liittyvää tai makuuasennossa esiintyvää hengästyneisyyttä tai jalkaterien turvotusta (sydämen vajaatoimintaa)
- vereen liittyvien häiriöiden oireita, kuten pitkittyvää kuumetta, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta (pansytopeniaa, anemiaa, verihiutaleiden vähyyttä, veren valkosolujen vähyyttä).
- vakavia ihottumia, jotka voivat ilmetä vartalolla punoittavina kokardimaisina pilkkuina tai pyöreinä laikkuina, joiden keskellä on usein rakkula; ihon kesimisenä; haavaumina suussa, kurkussa, nenässä, sukupuolielimissä ja silmissä. Näitä voivat edeltää kuume ja flunssan kaltaiset oireet (Stevens-Johnsonin oireyhtymä).

Kerro lääkärille **MAHDOLLISIMMAN PIAN**, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista:
- infektion merkkejä, kuten kuumetta, huonovointisuutta, haavoja, hammasvaivoja, kirvelyä virtsaamisen yhteydessä
- heikotuksen ja väsymyksen tunnetta
- yskää
- kihelmöintiä
- puutumista
- kahtena näkemistä
- käsivarsien tai jalkojen heikkoutta
- kuhmuja tai avoimia haavoja, jotka eivät parane.

Edellä kuvatut oireet voivat johtua jostakin seuraavasta Cimzia-hoidon yhteydessä havaitusta haittavaikutuksesta:

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):
- bakteeri-infektio jossakin elimistön osassa (märän kerääntyminen)
- virusinfektiot (yskänrokko, vyöruusu ja influenssa mukaan lukien)
- kuume
- korkea verenpaine
- ihottuma tai kutina
- päänsärky (migreeni mukaan lukien)
- tuntoaistin poikkeavuudet, kuten puutuminen, kihelmöinti, kuumotuksen tunne
- heikotuksen tunne ja yleinen sairaudentunne
- kipu
- verenkuvan häiriöt
- maksasairaudet
- pistoskohdan reaktiot
- pahoinvointi.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):
- allergiset tilat, kuten allerginen nuha ja allergiset reaktiot lääkkeelle (anafylaktinen sokki mukaan lukien)
- vasta-ainemuodostus tervettä kudosta vastaan
- veren ja imukudoksen syövät, kuten lymfoomat ja leukemia
- kiinteät elinten syövät

- ihosyövät, syöpää edeltävät ihovauriot
- hyvänlaatuiset (muu kuin syöpä) kasvaimet ja kystat (ihokasvaimet mukaan lukien)
- sydänsairaudet, mukaan lukien heikentynyt sydänlihas, sydämen vajaatoiminta, sydänkohtaus, puristava tai epämiellyttävä tunne rinnassa, sydämen rytmin poikkeavuudet, kuten epäsäännölliset sydämen lyönnit
- edeema (kasvojen tai jalkojen turpoaminen)
- SLE-oireet (immuuni-/sidekudossairaus) (nivelkipu, ihottuma, valoherkkyys ja kuume)
- verisuonitulehdus
- sepsis (vakavat infektiot, jotka voivat johtaa elimen toimintahäiriöön, sokkiin tai kuolemaan)
- tuberkuloosi-infektio
- sieni-infektiot (ilmaantuvat, kun elimistön vastustuskyky infektioita vastaan heikkenee)
- hengitysteiden häiriöt ja tulehdus (astma, hengenahdistus, yskä, nenän sivuonteloiden tukkoisuus, keuhkopussitulehdus tai hengitysvaikeudet mukaan lukien)
- vatsasairaus, kuten nesteen kertyminen vatsaan, haavaumat (suun haavaumat mukaan lukien), suolen puhkeaminen, pingottuneisuus, tulehdus, närästys, vatsavaivat, suun kuivuminen
- sapen sairaudet
- lihasten häiriöt, suurentuneet lihasentsyymipitoisuudet mukaan lukien
- veren eri suolapitoisuuksien muutokset
- veren kolesteroli- tai rasvapitoisuuden muutokset
- verihyytymien muodostuminen laskimoihin tai keuhkoihin
- verenvuoto tai mustelmien muodostuminen
- verisolumäärän muuttuminen, punaisten verisolujen vähyys (anemia), verihiutaleiden vähyys, verihiutalemäärän suurentuminen mukaan lukien
- imusolmukkeiden turpoaminen
- flunssan kaltaiset oireet, vilunväristykset, muuttunut käsitys ruumiinlämmöstä, yöhikoilu, ihon äkillinen punoitus (flush-oire)
- ahdistuneisuus ja mielialahäiriöt, kuten masennus, ruokahalun häiriöt, painon muutos
- korvien soiminen
- kiertohuimaus (vertigo)
- heikotuksen tunne, tajunnanmenetys mukaan lukien
- hermojen häiriöt raajoissa, puutumisen, kihelmöinnin, kuumotuksen tunne mukaan lukien, heitehuimaus, vapina
- ihon häiriöt, kuten psoriaasin ilmeneminen tai paheneminen, ihotulehdus (esim. ekseema), hikirauhasten häiriöt, haavat, valoherkkyys, akne, hiustenlähtö, ihon värimuutos, kynsien irtoaminen, ihon kuivuminen ja vammat
- paranemisen heikkeneminen
- munuaisten ja virtsateiden häiriöt, kuten munuaisten toiminnan heikkeneminen, veren esiintyminen virtsassa ja virtsaamishäiriöt
- kuukautiskierron häiriöt, kuten vuodon puuttuminen tai runsaat tai epäsäännölliset kuukautisvuodot
- rintojen häiriöt
- silmä- ja silmäluomitulehdus, näköhäiriöt, kyynelerityksen häiriöt
- joidenkin veriarvojen suureneminen (veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen)
- koagulaatiokokeessa (veren hyytymisen) ajan piteneminen.

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):
- ruoansulatuselimistön syöpä, melanooma
- keuhkotulehdus (interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkotulehdus)
- aivohalvaus, verisuonitukos (arterioskleroosi), heikosta verenkierrosta aiheutuva varpaiden ja sormien tunnottomuus ja kalvakkuus (Raynaud'n oireyhtymä), laikukas purppurainen ihon värjäytyminen, ihon pienet pintaverisuonet saattavat tulla näkyville
- sydänpussitulehdus
- sydämen rytmihäiriöt
- pernan suurentuminen
- punasolutilavuuden suureneminen

- valkosolujen epämuotoisuus
- sappikivien muodostuminen
- munuaisvaivat (myös munuaistulehdus)
- vasta-ainejärjestelmän häiriöt, kuten sarkoidoosi (ihottumaa, nivelkipua, kuumetta), seerumitauti, rasvakudoksen tulehdus, angioneuroottinen edeema (huulten, kasvojen, kurkun turpoaminen)
- kilpirauhashäiriöt (struuma, väsymys, painonlasku)
- elimistön rautapitoisuuden suureneminen
- veren virtsahappopitoisuuden suureneminen
- itsemurhayritykset, mielenterveyshäiriöt, delirium
- kuulo-, näkö- tai kasvohermotulehdus, koordinaatiokyvyn tai tasapainon heikkeneminen
- ruoansulatuskanavan motiliteetin lisääntyminen
- fisteli (epänormaali yhteys kahden elimen välillä) (missä tahansa kohdassa)
- suun häiriöt, kuten kipu nielemisen yhteydessä
- ihon hilseily, rakkuloiden muodostuminen ihoon, hiusten koostumuksen häiriöt
- sukupuolitoimintojen häiriöt
- kouristuskohtaukset.
- ns. dermatomyosiitin (ilmenee ihottumana ja siihen liittyvänä lihasheikkoutena) paheneminen
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä (vakava ihosairaus, jonka varhaisoireita ovat huonovointisuus, kuume, päänsärky ja ihottuma)
- tulehduksellinen ihottuma (erythema multiforme)
- jäkälää muistuttavat reaktiot (kutiseva, punertavanvioletti ihottuma ja/tai säiemäisiä valkoisenharmaita viivoja limakalvoilla).

Tuntematon (esiintymistiheyttä ei voida arvioida saatavissa olevien tietojen perusteella):
- multippeliskleroosi (MS-tauti)*
- Guillain-Barrén oireyhtymä*
- merkelinsolukarsinooma* (ihosyöpätyyppi)*
- Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina.

*Nämä haitat ovat liittyneet tähän lääkeryhmään, mutta esiintyvyyttä Cimzia-hoidon yhteydessä ei tiedetä.

Muita haittavaikutuksia
Kun Cimziaa on käytetty muiden sairauksien hoitoon, seuraavia melko harvinaisia haittavaikutuksia on esiintynyt:
- ruoansulatuskanavan ahtauma
- ruoansulatuskanavan tukkeuma
- yleisen fyysisen terveyden heikkeneminen
- keskenmeno
- atsoospermia (siittiökato).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Cimzia-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja ruiskussa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP:) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).
Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Esitäytettyjä ruiskuja voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) valolta suojattuna yhden enintään 10 vuorokauden mittaisen ajanjakson ajan, jonka jälkeen esitäytetyt ruiskut **on käytettävä tai hävitettävä.**

Älä käytä tätä lääkettä, jos liuos on värjäytynyttä, sameaa tai sisältää hiukkasia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cimzia sisältää
- Vaikuttava aine on sertolitsumabipegoli. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia yhdessä millilitrassa.
- Muut aineet ovat: natriumasetaatti, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi (katso kohdasta 2 ”Cimzia sisältää natriumasetaattia ja natriumkloridia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
Cimzia on injektioneste, liuos, joka on käyttövalmiissa esitäytetyssä ruiskussa.
Kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai keltainen liuos.

Yksi Cimzia-pakkaus sisältää:
- kaksi liuoksen sisältävää esitäytettyä ruiskua ja
- kaksi alkoholipyyhettä (aiotun pistoskohdan puhdistamiseen).

Pakkauskoot: 2 esitäytettyä ruiskua ja 2 alkoholipyyhettä; kerrannaispakkaus, jossa 6 (3 x 2) esitäytettyä ruiskua ja 6 (3 x 2) alkoholipyyhettä, sekä kerrannaispakkaus, jossa 10 esitäytettyä (5 x 2) ruiskua ja 10 (5 x 2) alkoholipyyhettä.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
BE-1070 Bryssel
Belgia

Valmistaja
UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
BE-1420 Braine l'Alleud
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

Ísland
Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta http://www.ema.europa.eu

---

KÄYTTÖOHJEET CIMZIA-PISTOKSEEN ESITÄYTETYN RUISKUN AVULLA
Asianmukaisen opastuksen jälkeen pistos voidaan pistää itse tai toinen henkilö, esim. perheenjäsen tai ystävä, voi pistää sen. Seuraavissa ohjeissa kerrotaan, miten Cimzia pistetään. Lue ohjeet huolellisesti ja noudata niiden jokaista kohtaa. Lääkäri tai hoitoalan ammattilainen antaa sinulle opastusta, miten pistät pistoksen itse. Älä yritä pistää lääkettä itse, jos olet epävarma siitä, oletko ymmärtänyt, miten pistos valmistellaan ja annetaan.

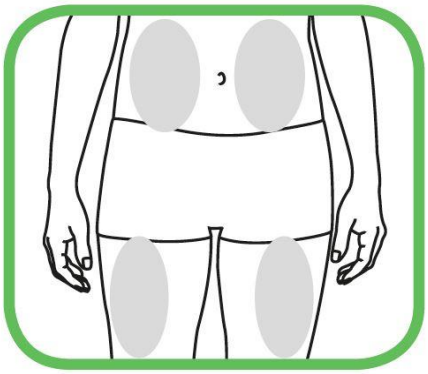
Tätä injektionestettä ei saa sekoittaa samaan ruiskuun muiden lääkkeiden kanssa.

1. Valmistelut

- Ota Cimzia-pakkaus jääkaapista.
  Jos sinetti puuttuu / sinetit puuttuvat tai se/ne on murrettu, älä käytä valmistetta ja ota yhteys apteekkihenkilökuntaan.
- Ota seuraavat välineet Cimzia-pakkauksesta ja aseta ne puhtaalle, tasaiselle alustalle:
  yksi tai kaksi esitäytettyä ruiskua, sinulle määrätystä annoksesta riippuen
  yksi tai kaksi alkoholipyyhettä.
- Tarkista kestoaika ruiskusta ja pakkauksesta. Älä käytä Cimzia-valmistetta ulkopakkauksessa ja ruiskussa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Anna esitäytetyn ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi. Siihen kuluu 30 minuuttia. Tämä auttaa vähentämään pistoksesta aiheutuvaa epämiellyttävää tunnetta.
  Älä lämmitä esitäytettyä ruiskua, anna sen lämmetä itsestään.
- Älä poista neulan suojakorkkia ennen kuin olet valmis pistämään.
- Pese kädet huolellisesti.

2. Pistoskohdan valitseminen ja valmistelu

- Valitse pistoskohta reidestä tai vatsasta.



- Pistos on aina annettava eri kohtaan kuin edellinen pistos.
  Älä pistä alueelle, jonka ihossa esiintyy punoitusta, mustelmia tai kovettumia.
  Pyyhi pistoskohta pakkauksen sisältämällä alkoholipyyhkeellä pyörivin liikkein keskeltä ulospäin.
  Älä koske aluetta enää ennen pistämistä.

3. Pistäminen

- Älä ravista ruiskua.

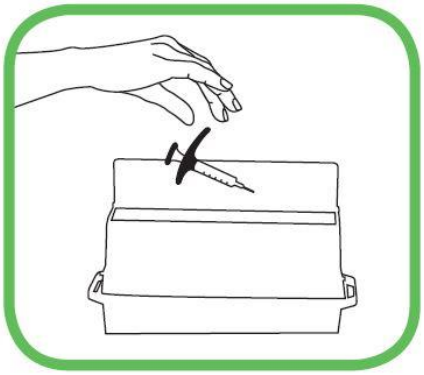
Tarkista ruiskun säiliöosassa oleva lääke silmämääräisesti.
Älä käytä, jos liuos on värjäytynyttä, sameaa tai siinä näkyy hiukkasia.
Voit nähdä ilmakuplia, se on normaalia. Ilmakuplia sisältävän liuoksen pistäminen ihon alle on vaaratonta.

- Poista neulansuojus suoraan neulasta poispäin ja varo samalla koskemasta neulaa äläkä anna neulan koskettaa mihinkään pintaan. Älä taivuta neulaa.
- Pistä 5 minuutin kuluessa neulansuojuksen poistamisesta.
- Ota toisella kädellä kevyt ote puhdistetusta ihoalueesta ja pidä siitä tukevasti kiinni.

- Pidä toisella kädellä ruiskua 45 asteen kulmassa ihoon nähden.
- Paina yhdellä nopealla ja lyhyellä liikkeellä neula kokonaan ihoon.
- Paina mäntää ruiskuttaaksesi liuoksen. Ruiskun tyhjeneminen saattaa kestää 10 sekuntia.
- Kun ruisku on tyhjä, poista neula varovasti ihosta samassa kulmassa, jossa painoit sen ihoon.
- Vapauta ote ihosta.
- Paina pistoskohtaa sidetaitoksella muutaman sekunnin ajan:
  Älä hankaa pistoskohtaa.
  Voit tarvittaessa peittää pistoskohdan pienellä laastarilla.

4. Käytön jälkeen

- Älä käytä ruiskua uudelleen äläkä aseta neulansuojusta takaisin neulaan.
- Hävitä ruisku(t) heti pistoksen jälkeen terävälle jätteelle tarkoitetussa astiassa lääkärin, hoitajan tai apteekkihenkilökunnan antamien ohjeiden mukaisesti.



- Pidä jätteille tarkoitettu astia poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- Jos lääkäri on määrännyt sinulle kaksi pistosta, toista pistoksen vaiheet kohdasta 2 alkaen.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Esitäytetty ruisku, jossa on neulan suoja
sertolitsumabipegoli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, jota ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Katso kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Cimzia on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Cimziaa
3. Miten Cimzia-valmiste annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cimzia-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Lääkäri antaa sinulle myös muistutuskortin, joka sisältää tärkeitä turvallisuustietoja, joista sinun on oltava tietoinen ennen Cimzia-hoidon aloittamista ja sen aikana. Pidä muistutuskortti mukanasi.

1. Mitä Cimzia on ja mihin sitä käytetään

Cimzia sisältää vaikuttavana aineena sertolitsumabipegolia, joka on humanisoidun vasta-aineen osa. Vasta-aineet ovat valkuaisaineita, jotka tunnistavat tiettyjä muita valkuaisaineita ja sitoutuvat niihin. Cimzia sitoutuu tiettyyn tuumorinekroositekijä alfaksi (TNF-α) kutsuttuun valkuaisaineeseen. Cimzia estää näin TNF-α:aa ja hillitsee siten tulehdusta sellaisissa sairauksissa kuten nivelreuma, aksiaalinen spondyloartriitti, nivelpsoriaasi ja psoriaasi. TNF-α:an sitoutuvia lääkkeitä kutsutaan myös TNF:n estäjiksi.

Cimziaa käytetään aikuisille seuraavissa tulehduksellisissa sairauksissa:
- **nivelreuma**
- **aksiaalinen spondylartriitti** (sisältää mm. selkärankareuman ja röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin)
- **nivelpsoriaasi**
- **läiskäpsoriaasi**.

Nivelreuma
Cimziaa käytetään nivelreuman hoitoon. Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus. Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea aktiivinen nivelreuma, voit saada ensin muita lääkkeitä, tavallisesti metotreksaattia. Jos vasteesi näihin lääkkeisiin ei ole riittävä, nivelreumaasi hoidetaan Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmällä. Jos metotreksaatti ei lääkärin mielestä sovi sinulle, Cimzia voidaan antaa yksinään.
Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmällä voidaan hoitaa myös vaikeaa, aktiivista ja etenevää nivelreumaa, vaikka potilas ei olisikaan saanut aiempaa hoitoa metotreksaatilla tai muilla lääkkeillä.

Yhdessä metotreksaatin kanssa annettavalla Cimzia-hoidolla pyritään
- vähentämään sairauden oireita ja löydöksiä
- hidastamaan sairauden aiheuttamien nivelten rusto- ja luuvaurioiden syntymistä
- parantamaan fyysistä toimintakykyä ja suoriutumista päivittäisistä toimista.

Selkärankareuma ja röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti
Cimziaa käytetään vaikean aktiivisen selkärankareuman ja röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin hoitoon. Nämä sairaudet ovat selkärangan tulehduksellisia sairauksia. Jos sinulla on joko selkärankareuma tai röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti, saat ennen Cimziaa muita lääkkeitä. Jos vasteesi näihin lääkkeisiin ei ole riittävä, saat Cimziaa

- vähentämään sairauden oireita ja löydöksiä
- parantamaan fyysistä toimintakykyä ja suoriutumista päivittäisistä toimista.

Nivelpsoriaasi
Cimziaa käytetään aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon. Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen nivelsairaus, johon tavallisesti liittyy psoriaasi. Jos sinulla on aktiivinen nivelpsoriaasi, saat ensin muita lääkkeitä, tavallisesti metotreksaattia. Jos vasteesi näihin lääkkeisiin ei ole riittävä, saat Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmää

- vähentämään sairauden oireita ja löydöksiä
- parantamaan fyysistä toimintakykyä ja suoriutumista päivittäisistä toimista.

Jos metotreksaatti ei lääkärin mielestä sovi sinulle, Cimzia voidaan antaa yksinään.

Läiskäpsoriaasi
Cimzia on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon. Läiskäpsoriaasi on ihon tulehduksellinen sairaus, joka voi vaikuttaa myös päänahkaan ja kynsiin.
Cimzia-valmistetta käytetään vähentämään ihon tulehdusta ja muita taudin merkkejä ja oireita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Cimziaa

ÄLÄ käytä Cimzia-valmistetta

- jos olet **ALLERGINEN** sertolitsumabipegolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on vaikea infektio, kuten aktiivinen **TUBERKULOOSI**.
- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea **SYDÄMEN VAJAATOIMINTA**. Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on ollut vakava sydänsairaus.

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille ennen Cimzia-hoitoa, jos jokin seuraavista koskee sinua:
Allergiset reaktiot

- Jos sinulle ilmaantuu **ALLERGISIA REAKTIOITA**, kuten puristuksen tunnetta rinnassa, hengityksen vinkumista, heitehuimausta, turvotusta tai ihottumaa, lopeta Cimzian käyttö ja ota **HETI** yhteyttä lääkäriin. Osa näistä reaktioista saattaa ilmaantua ensimmäisen Cimzia-injektion jälkeen.
- Jos sinulla on joskus ollut allerginen reaktio lateksille.

Infektiot

- Jos sinulla on aiemmin ollut **TOISTUVIA tai OPPORTUNISTISIA INFEKTIOITA** tai muita sairauksia, jotka suurentavat infektioiden vaaraa (esim. immunosuppressiivinen hoito, joka voi heikentää vastustuskykyäsi infektioita vastaan).
- Jos sinulla on infektio tai jos sinulle kehittyy infektion oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hammasvaivoja. Saatat saada Cimzia-hoidon aikana tavallista helpommin infektioita, kuten vakavia tai harvinaisissa tapauksissa henkeä uhkaavia infektioita.
- Koska Cimzia-hoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu **TUBERKULOOSIA**, lääkäri tutkii sinulta tuberkuloosin oireet ja löydökset ennen Cimzia-hoidon aloittamista. Tämä käsittää tarkkojen terveydellisten taustatietojen selvittämisen, keuhkokuvan ja tuberkuliinikokeen. Näiden tutkimusten tekeminen merkitään muistutuskorttiisi. Jos sinulla todetaan piilevä (inaktiivinen) tuberkuloosi, saatat tarvita asianmukaista tuberkuloosin estohoitoa ennen Cimzia-hoidon aloittamista. Joissakin harvinaisissa tapauksissa hoidon aikana voi ilmetä tuberkuloosi, vaikka olisit saanut tuberkuloosin estohoitoa. On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos olet joskus

sairastanut tuberkuloosia tai olet ollut läheisessä kontaktissa tuberkuloosia sairastavan kanssa. Jos sinulla ilmenee tuberkuloosin (sitkeää yskää, painon laskua, haluttomuutta, vähäistä kuumetta) tai muun infektion oireita Cimzia-hoidon aikana tai sen jälkeen, kerro siitä heti lääkärille.

- Jos olet vaarassa saada **HEPATIITTI B -VIRUSINFEKTION,** jos olet kyseisen viruksen kantaja, tai jos sinulla on aktiivinen hepatiitti B -infektio, Cimzia saattaa suurentaa viruksen uudelleen aktivoitumisen vaaraa tämän viruksen kantajilla. Jos näin käy, lopeta Cimzia-valmisteen käyttö. Lääkärin tulisi tehdä sinulle hepatiitti B -testi ennen Cimzia-hoidon aloittamista.

Sydämen vajaatoiminta

- Jos sinulla on lievä **SYDÄMEN VAJAATOIMINTA** ja saat Cimzia-hoitoa, lääkärin on seurattava tarkoin sydämen vajaatoiminnan tilannetta. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla on tai on ollut vakava sydänsairaus. Jos sinulle kehittyy uusia sydämen vajaatoiminnan oireita (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta) tai oireet pahenevat, sinun on otettava heti yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää lopettaa Cimzia-hoitosi.

Syöpä

- Cimzia-hoitoa tai muita TNF:n estäjiä saaneilla potilailla on toisinaan, mutta melko harvoin, raportoitu tietyntyyppistä **SYÖPÄÄ**. Henkilöillä, joilla on ollut vakavampiasteinen nivelreuma jo pitkän aikaa, saattaa olla keskimääräistä suurempi vaara sairastua tietynlaiseen imusolmukesyöpään, jota kutsutaan lymfoomaksi. Jos saat Cimzia-hoitoa, lymfooman tai muun syövän kehittymisen riski saattaa suurentua. Cimzia-hoitoa saavilla potilailla on lisäksi todettu melko harvinaisina tapauksina ei-melanooma ihosyöpää. Jos Cimzia-hoidon aikana tai sen jälkeen ilmaantuu uusia ihomuutoksia tai jo olemassa olevan ihomuutoksen ulkonäkö muuttuu, kerro siitä lääkärille.
- TNF:n estäjiä saaneilla lapsilla ja teini-ikäisillä potilailla on raportoitu syöpiä, myös harvinaisia syöpätyyppejä, jotka ovat toisinaan johtaneet potilaan kuolemaan (ks. jäljempänä ”Lapset ja nuoret”).

Muut sairaudet

- Kroonista keuhkoahtaumatautia (COPD) sairastavien tai runsaasti tupakoivien syöpäriski saattaa olla suurentunut Cimzia-hoidon yhteydessä. Jos sairastat kroonista keuhkoahtaumatautia tai tupakoit runsaasti, keskustele lääkärin kanssa, sopiiko hoito TNF:n estäjällä sinulle.
- Jos sinulla on keskushermostosairaus, kuten MS-tauti, lääkäri päättää tällöin, voitko käyttää Cimzia-valmistetta.
- Osalla potilaista elimistö ei tuota riittävästi verisoluja infektioiden vastustamiseen tai verenvuotojen tyrehtymiseen. Jos sinulle ilmaantuu kuumetta, joka ei häviä, tai sinulle ilmaantuu hyvin helposti mustelmia tai verenvuotoja tai olet hyvin kalpea, ota heti yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää lopettaa Cimzia-hoitosi.
- Melko harvoin saattaa ilmaantua SLE-nimisen sairauden oireita (esim. pitkäkestoista ihottumaa, kuumetta, nivelkipua ja väsymystä). Jos tällaisia oireita ilmenee, ota yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää lopettaa Cimzia-hoidon.

Rokotukset

- Keskustele lääkärin kanssa, jos olet saanut rokotuksen tai rokotuksen ottaminen on sinulle ajankohtaista. Sinulle ei saa antaa tiettyjä (eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä) rokotteita Cimzia-hoidon aikana.
- Tietyt rokotukset saattavat aiheuttaa infektioita. Jos saat Cimzia-hoitoa raskauden aikana, on vauvallasi suurempi riski saada infektio noin 5 kuukauden ajan viimeisestä raskauden aikaisesta Cimzia-annoksestasi. On tärkeää, että kerrot vauvasi lääkärille ja muulle terveydenhoitohenkilökunnalle Cimzian käytöstäsi, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi pitäisi saada rokotuksia.

Leikkaukset tai hampaisiin liittyvät toimenpiteet
- Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulle suunnitellaan leikkausta tai hampaisiin liittyviä toimenpiteitä. Kerro leikkaavalle lääkärille tai toimenpiteen tekevälle hammaslääkärille, että saat Cimzia-hoitoa ja näytä hänelle muistutuskorttisi.

Lapset ja nuoret
Cimzia-valmisteen käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Cimzia
Cimzia-valmistetta **EI** saa käyttää, jos käytät jotain seuraavista nivelreuman hoitoon käytettävistä lääkkeistä:
- anakinraa
- abataseptia.

Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.

Cimzia-valmistetta voidaan käyttää yhdessä:
- metotreksaatin
- kortikosteroidien tai
- kipulääkkeiden, myös tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien), kanssa.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskauden aikaisesta Cimzia-hoidosta on vain vähän kokemusta.
Cimzia-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi välttämätöntä. Jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen, keskustele lääkärin kanssa riittävän ehkäisyn käytöstä Cimzia-hoidon aikana. Raskautta suunnitteleville naisille voidaan harkita ehkäisyn jatkamista 5 kuukauden ajan viimeisen Cimzia-annoksen jälkeen.

Jos sait Cimzia-hoitoa raskauden aikana, saattaa vauvallasi olla suurempi riski saada infektio. On tärkeää, että kerrot vauvasi lääkärille ja muulle terveydenhoitohenkilökunnalle Cimzia-hoidosta ennen kuin vauvasi saa yhtään rokotusta (katso lisätietoja kohdasta ”*Rokotukset*”).

Cimzia-valmistetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Cimzia saattaa vaikuttaa vähäisessä määrin ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Cimzian ottamisen jälkeen saattaa esiintyä huimausta (myös huoneen pyörimisen tunnetta, näön sumenemista ja väsymystä).

Cimzia sisältää natriumasetaattia ja natriumkloridia
Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 400 mg, eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Cimzia-valmiste annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle Cimzia-valmistetta sairaalassa tai klinikalla.

Nivelreuma
- Aikuisten nivelreumapotilaiden **aloitusannos** on 400 mg **viikoilla 0, 2 ja 4.**
- Tätä seuraa **ylläpitoannos** 200 mg kahden viikon välein. Jos lääkehoito tehoaa, lääkäri voi määrätä sinulle **vaihtoehtoisen ylläpitoannoksen 4**00 mg joka neljäs viikko. Metotreksaattihoitoa jatketaan Cimzia-hoidon aikana.

- Jos lääkäri toteaa, ettei metotreksaatti sovi sinulle, Cimzia-hoito voidaan antaa yksinään.

Aksiaalinen spondylartriitti
- Aikuisten aksiaalista spondylartriittia sairastavien potilaiden **aloitusannos** on 400 mg **viikoilla 0, 2 ja 4.**
- Tätä seuraa **ylläpitoannos 2**00 mg kahden viikon välein (viikosta 6 lähtien) tai 400 mg neljän viikon välein (viikosta 8 lähtien) lääkärin ohjeiden mukaan. Jos olet saanut Cimzia-hoitoa vähintään vuoden ajan ja lääkehoito tehoaa, lääkäri voi määrätä sinulle pienemmän ylläpitoannoksen 200 mg neljän viikon välein.

Nivelpsoriaasi
- Aikuisten nivelpsoriaasipotilaiden **aloitusannos** on 400 mg **viikoilla 0, 2 ja 4.**
- Tätä seuraa **ylläpitoannos** 200 mg kahden viikon välein. Jos lääkehoito tehoaa, lääkäri voi määrätä sinulle **vaihtoehtoisen ylläpitoannoksen 4**00 mg joka neljäs viikko. Metotreksaattihoitoa jatketaan Cimzia-hoidon aikana.
- Jos lääkäri toteaa, ettei metotreksaatti sovi sinulle, Cimzia-hoito voidaan antaa yksinään.

Läiskäpsoriaasi
- Aloitusannos läiskäpsoriaasia sairastaville aikuisille on 400 mg kahden viikon välein viikoilla 0, 2 ja 4.
- Tätä seuraa ylläpitoannos 200 mg:n kahden viikon välein tai 400 mg kahden viikon välein lääkärin ohjeen mukaan.

Miten Cimzia annetaan
Cimzia-hoidon antaa tavallisesti erikoislääkäri tai terveydenhoidon ammattilainen. Saat Cimzia-hoidon joko yhtenä (200 mg:n annos) tai kahtena pistoksena (400 mg:n annos) ihon alle (subkutaanisti, lyhenne s.c.). Se pistetään tavallisesti reiteen tai vatsaan. Älä kuitenkaan pistä lääkettä ihoalueelle, jolla on punoitusta, mustelmia tai kovettumia.

Jos saat enemmän Cimzia-valmistetta kuin pitäisi
Koska lääkäri tai sairaanhoitaja antaa tämän lääkkeen sinulle, on epätodennäköistä, että saat sitä enemmän kuin pitäisi. Ota aina muistutuskortti mukaasi.

Jos unohdat Cimzia-pistoksen
Jos unohdat tai et pääse tulemaan käynnille, jolla Cimzia-pistos annetaan, sovi uusi käynti mahdollisimman pian.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille **HETI**, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista:
- vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergisen reaktion merkkejä (urtikariaa)
- kasvojen, käsien, jalkaterien turpoamista (angioedeemaa)
- hengitys- tai nielemisvaikeuksia (näihin oireisiin on monia syitä)
- rasitukseen liittyvää tai makuuasennossa esiintyvää hengästyneisyyttä tai jalkaterien turvotusta (sydämen vajaatoimintaa)
- vereen liittyvien häiriöiden oireita, kuten pitkittyvää kuumetta, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta (pansytopeniaa, anemiaa, verihiutaleiden vähyyttä, veren valkosolujen vähyyttä)
- vakavia ihottumia, jotka voivat ilmetä vartalolla punoittavina kokardimaisina pilkkuina tai pyöreinä laikkuina, joiden keskellä on usein rakkula; ihon kesimisenä; haavaumina suussa,

kurkussa, nenässä, sukupuolielimissä ja silmissä. Näitä voivat edeltää kuume ja flunssan kaltaiset oireet (Stevens-Johnsonin oireyhtymä).

Kerro lääkärille **MAHDOLLISIMMAN PIAN**, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- infektion merkkejä, kuten kuumetta, huonovointisuutta, haavoja, hammasvaivoja, kirvelyä virtsaamisen yhteydessä
- heikotuksen ja väsymyksen tunnetta
- yskää
- kihelmöintiä
- puutumista
- kahtena näkemistä
- käsivarsien tai jalkojen heikkoutta
- kuhmuja tai avoimia haavoja, jotka eivät parane.

Edellä kuvatut oireet voivat johtua jostakin seuraavasta Cimzia-hoidon yhteydessä havaitusta haittavaikutuksesta:

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- bakteeri-infektio jossakin elimistön osassa (märän kerääntyminen)
- virusinfektiot (yskänrokko, vyöruusu ja influenssa mukaan lukien)
- kuume
- korkea verenpaine
- ihottuma tai kutina
- päänsärky (migreeni mukaan lukien)
- tuntoaistin poikkeavuudet, kuten puutuminen, kihelmöinti, kuumotuksen tunne
- heikotuksen tunne ja yleinen sairaudentunne
- kipu
- verenkuvan häiriöt
- maksasairaudet
- pistoskohdan reaktiot
- pahoinvointi.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- allergiset tilat, kuten allerginen nuha ja allergiset reaktiot lääkkeelle (anafylaktinen sokki mukaan lukien)
- vasta-ainemuodostus tervettä kudosta vastaan
- veren ja imukudoksen syövät, kuten lymfoomat ja leukemia
- kiinteät elinten syövät
- ihosyövät, syöpää edeltävät ihovauriot
- hyvänlaatuiset (muu kuin syöpä) kasvaimet ja kystat (ihokasvaimet mukaan lukien)
- sydänsairaudet, mukaan lukien heikentynyt sydänlihas, sydämen vajaatoiminta, sydänkohtaus, puristava tai epämiellyttävä tunne rinnassa, sydämen rytmin poikkeavuudet, kuten epäsäännölliset sydämen lyönnit
- edeema (kasvojen tai jalkojen turpoaminen)
- SLE-oireet (immuuni-/sidekudossairaus) (nivelkipu, ihottuma, valoherkkyys ja kuume)
- verisuonitulehdus
- sepsis (vakavat infektiot, jotka voivat johtaa elimen toimintahäiriöön, sokkiin tai kuolemaan)
- tuberkuloosi-infektio
- sieni-infektiot (ilmaantuvat, kun elimistön vastustuskyky infektioita vastaan heikkenee)
- hengitysteiden häiriöt ja tulehdus (astma, hengenahdistus, yskä, nenän sivuonteloiden tukkoisuus, keuhkopussitulehdus tai hengitysvaikeudet mukaan lukien)
- vatsasairaus, kuten nesteen kertyminen vatsaan, haavaumat (suun haavaumat mukaan lukien), suolen puhkeaminen, pingottuneisuus, tulehdus, närästys, vatsavaivat, suun kuivuminen
- sapen sairaudet

- lihasten häiriöt, suurentuneet lihasentsyymipitoisuudet mukaan lukien
- veren eri suolapitoisuuksien muutokset
- veren kolesteroli- tai rasvapitoisuuden muutokset
- verihyytymien muodostuminen laskimoihin tai keuhkoihin
- verenvuoto tai mustelmien muodostuminen
- verisolumäärän muuttuminen, punaisten verisolujen vähyys (anemia), verihiutaleiden vähyys, verihiutalemäärän suurentuminen mukaan lukien
- imusolmukkeiden turpoaminen
- flunssan kaltaiset oireet, vilunväristykset, muuttunut käsitys ruumiinlämmöstä, yöhikoilu, ihon äkillinen punoitus (flush-oire)
- ahdistuneisuus ja mielialahäiriöt, kuten masennus, ruokahalun häiriöt, painon muutos
- korvien soiminen
- kiertohuimaus (vertigo)
- heikotuksen tunne, tajunnanmenetys mukaan lukien
- hermojen häiriöt raajoissa, puutumisen, kihelmöinnin, kuumotuksen tunne mukaan lukien, heitehuimaus, vapina
- ihon häiriöt, kuten psoriaasin ilmeneminen tai paheneminen, ihotulehdus (esim. ekseema), hikirauhasten häiriöt, haavat, valoherkkyys, akne, hiustenlähtö, ihon värimuutos, kynsien irtoaminen, ihon kuivuminen ja vammat
- paranemisen heikkeneminen
- munuaisten ja virtsateiden häiriöt, kuten munuaisten toiminnan heikkeneminen, veren esiintyminen virtsassa ja virtsaamishäiriöt
- kuukautiskierron häiriöt, kuten vuodon puuttuminen tai runsaat tai epäsäännölliset kuukautisvuodot
- rintojen häiriöt
- silmä- ja silmäluomitulehdus, näköhäiriöt, kyynelerityksen häiriöt
- joidenkin veriarvojen suureneminen (veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen)
- koagulaatiokokeessa (veren hyytymisen) ajan piteneminen.

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):
- ruoansulatuselimistön syöpä, melanooma
- keuhkotulehdus (interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkotulehdus)
- aivohalvaus, verisuonitukos (arterioskleroosi), heikosta verenkierrosta aiheutuva varpaiden ja sormien tunnottomuus ja kalvakkuus (Raynaud´n oireyhtymä), laikukas purppurainen ihon värjäytyminen, ihon pienet pintaverisuonet saattavat tulla näkyville
- sydänpussitulehdus
- sydämen rytmihäiriöt
- pernan suurentuminen
- punasolutilavuuden suureneminen
- valkosolujen epämuotoisuus
- sappikivien muodostuminen
- munuaisvaivat (myös munuaistulehdus)
- vasta-ainejärjestelmän häiriöt, kuten sarkoidoosi (ihottumaa, nivelkipua, kuumetta), seerumitauti, rasvakudoksen tulehdus, angioneuroottinen edeema (huulten, kasvojen, kurkun turpoaminen)
- kilpirauhashäiriöt (struuma, väsymys, painonlasku)
- elimistön rautapitoisuuden suureneminen
- veren virtsahappopitoisuuden suureneminen
- itsemurhayritykset, mielenterveyshäiriöt, delirium
- kuulo-, näkö- tai kasvohermotulehdus, koordinaatiokyvyn tai tasapainon heikkeneminen
- ruoansulatuskanavan motiliteetin lisääntyminen
- fisteli (epänormaali yhteys kahden elimen välillä) (missä tahansa kohdassa)
- suun häiriöt, kuten kipu nielemisen yhteydessä
- ihon hilseily, rakkuloiden muodostuminen ihoon, hiusten koostumuksen häiriöt

- sukupuolitoimintojen häiriöt
- kouristuskohtaukset
- ns. dermatomyosiitin (ilmenee ihottumana ja siihen liittyvänä lihasheikkoutena) paheneminen
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä (vakava ihosairaus, jonka varhaisoireita ovat huonovointisuus, kuume, päänsärky ja ihottuma)
- tulehduksellinen ihottuma (erythema multiforme)
- jäkälää muistuttavat reaktiot (kutiseva, punertavanvioletti ihottuma ja/tai säiemäisiä valkoisenharmaita viivoja limakalvoilla).

Tuntematon (esiintymistiheyttä ei voida arvioida saatavissa olevien tietojen perusteella):
- multippeliskleroosi (MS-tauti)*
- Guillain-Barrén oireyhtymä*
- merkelinsolukarsinooma* (ihosyöpätyyppi)*
- Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina.

*Nämä haitat ovat liittyneet tähän lääkeryhmään, mutta esiintyvyyttä Cimzia-hoidon yhteydessä ei tiedetä.

Muita haittavaikutuksia
Kun Cimziaa on käytetty muiden sairauksien hoitoon, seuraavia melko harvinaisia haittavaikutuksia on esiintynyt:
- ruoansulatuskanavan ahtauma
- ruoansulatuskanavan tukkeuma
- yleisen fyysisen terveyden heikkeneminen
- keskenmeno
- atsoospermia (siittiökato).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Cimzia-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja ruiskussa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP:) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).
Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Esitäytettyjä ruiskuja voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) yhden enintään 10 vuorokauden mittaisen ajanjakson ajan, jonka jälkeen esitäytetyt ruiskut **on käytettävä tai hävitettävä.**

Älä käytä tätä lääkettä, jos liuos on värjäytynyttä, sameaa tai sisältää hiukkasia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cimzia sisältää
- Vaikuttava aine on sertolitsumabipegoli. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia yhdessä millilitrassa.
- Muut aineet ovat: natriumasetaatti, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi (katso kohdasta 2 ”Cimzia sisältää natriumasetaattia ja natriumkloridia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
Cimzia on injektioneste, liuos, joka on käyttövalmiissa esitäytetyssä ruiskussa.
Kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai keltainen liuos.

Yksi Cimzia-pakkaus sisältää:
- kaksi esitäytettyä liuoksen sisältävää ruiskua, joissa on neulan suoja, ja
- kaksi alkoholipyyhettä (aiotun pistoskohdan puhdistamiseen).

Pakkauskoko: 2 esitäytettyä ruiskua ja 2 alkoholipyyhettä.

Myyntiluvan haltija
UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
BE-1070 Bryssel
Belgia

Valmistaja
UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
BE-1420 Braine l'Alleud
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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)

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

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
Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

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

United Kingdom (Northern Ireland)
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta http://www.ema.europa.eu

---

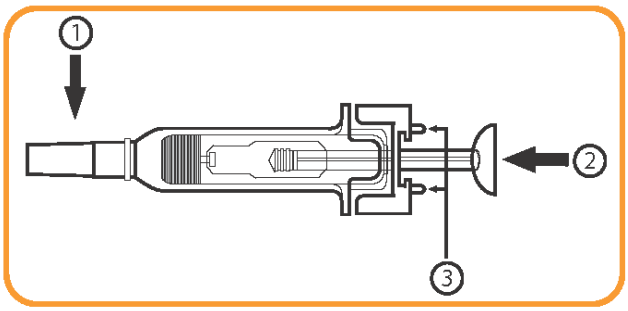
Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain lääketieteen ja hoitoalan ammattilaisille:

KÄYTTÖOHJEET CIMZIA-PISTOKSEN ANTAMISEKSI ESITÄYTETYLLÄ RUISKULLA, JOSSA ON NEULAN SUOJA

Seuraavissa ohjeissa kerrotaan, miten Cimzia-valmiste pistetään. Lue ohjeet huolellisesti ja noudata niitä kohta kohdalta.

Tätä injektionestettä ei saa sekoittaa samaan ruiskuun muiden lääkkeiden kanssa.

Alla on kuva esitäytetystä ruiskusta, jossa on neulan suoja.



Kuva 1.

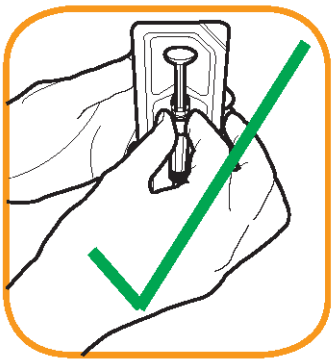
1: Neulan suojakorkki
2: Männän pää
3: Neulan suojan aktivointipainikkeet

Jokaista pistosta varten tarvitset:

- 1 esitäytetyn ruiskun, jossa on neulan suoja
- 1 alkoholipyyhkeen.

1. Valmistelut

- Ota Cimzia-pakkaus jääkaapista.
  Jos sinetti puuttuu / sinetit puuttuvat tai se/ne on murrettu, älä käytä valmistetta ja ota yhteys apteekkihenkilökuntaan.
- Ota seuraavat välineet Cimzia-pakkauksesta ja aseta ne puhtaalle, tasaiselle alustalle:
  yksi tai kaksi esitäytettyä ruiskua, määrätystä annoksesta riippuen
  yksi tai kaksi alkoholipyyhettä.
- Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä pakkauksesta ja annospakkauksen alustasta. Älä käytä Cimzia-valmistetta pakkauksessa ja annospakkauksen alustassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Anna esitäytetyn ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi. Siihen kuluu 30 minuuttia. Tämä auttaa vähentämään pistoksesta aiheutuvaa epämiellyttävää tunnetta.
  Älä lämmitä esitäytettyä ruiskua, anna sen lämmetä itsestään.
- Ota esitäytetty ruisku annosalustalta tarttumalla ruiskuun sen runko-osasta (Kuva 2). **ÄLÄ koske neulan suojan aktivointipainikkeisiin (numero 3, Kuva 1) ottaessasi ruiskun pakkauksesta, jotta neulan suoja ei peittäisi neulaa liian aikaisin kuten Kuvassa 3.**



Kuva 2

Kuva 3

- Älä käytä pakkauksesta pois otettua ruiskua, joka on pudonnut.
- Älä poista neulan suojakorkkia ennen kuin olet valmis pistämään.
- Pese kädet huolellisesti.

2. Pistoskohdan valitseminen ja valmistelu

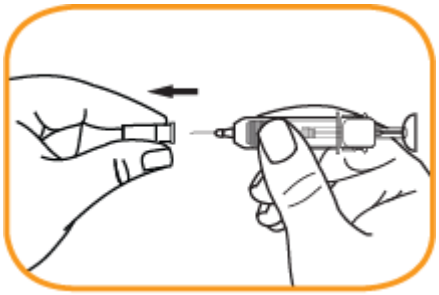
- Valitse pistoskohta reidestä tai vatsasta.
- Uusi pistos on annettava aina eri kohtaan kuin edellinen pistos.
  Älä pistä alueelle, jonka ihossa esiintyy punoitusta, mustelmia tai kovettumia.
  Pyyhi pistoskohta pakkauksen sisältämällä alkoholipyyhkeellä pyörivin liikkein keskeltä ulospäin.
  Älä koske aluetta enää ennen pistämistä.
  Älä pistä ennen kuin iho on kuiva.

3. Pistäminen

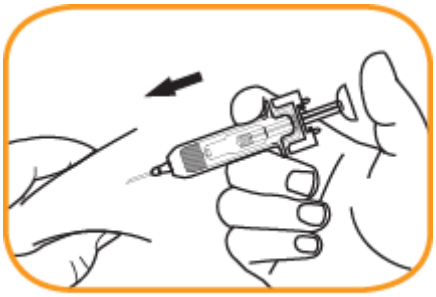
- Älä ravista ruiskua.

Tarkista ruiskun säiliöosassa oleva lääke silmämääräisesti.
Älä käytä, jos liuos on värjääntynyttä, sameaa tai siinä näkyy hiukkasia.
Voit nähdä ilmakuplia, se on normaalia. Ilmakuplien pistäminen ihon alle on vaaratonta.

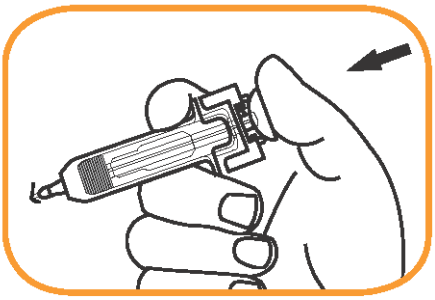
- Poista neulan suojakorkki vetämällä se pois suorassa linjassa. Varo samalla koskemasta neulaa äläkä anna neulan koskea mitään pintaa. **ÄLÄ koske neulan suojan aktivointipainikkeita (numero 3, Kuva 1) poistaessasi neulan suojakorkkia, jotta suojamekanismi ei peitä neulaa liian aikaisin.** Pistä 5 minuutin sisällä neulan suojakorkin poistamisesta.



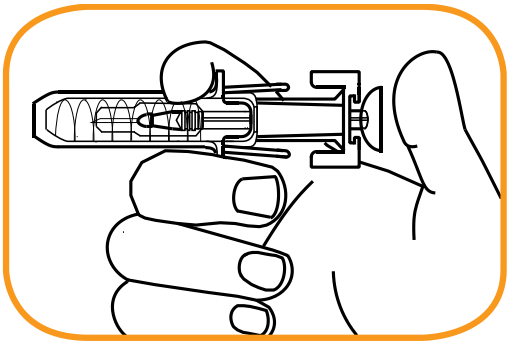
- Ota toisella kädellä kevyt ote puhdistetusta ihoalueesta ja pidä siitä tukevasti kiinni.
- Pidä toisella kädellä ruiskua 45 asteen kulmassa ihoon nähden.
- Paina neula kokonaan ihoon nopealla ja lyhyellä kertapainalluksella.



- Vapauta ote ihosta.
- Paina mäntä pohjaan asti, jotta saat pistettyä **koko annoksen**, ja männän pää on lopulta neulan suojan aktivointipainikkeiden välissä. Ruiskun tyhjeneminen saattaa kestää 10 sekuntia.



- Kun ruisku on tyhjä, poista neula varovasti ihosta samassa kulmassa, jossa painoit sen ihoon.
- Ota peukalo pois männän päästä. Tyhjä ruisku ja neula **vetäytyvät automaattisesti sylinterin sisään** ja lukittuvat paikalleen.
- Neulansuojamekanismi ei aktivoidu, jos koko annosta ei pistetä.



- Paina pistoskohtaa sidetaitoksella muutaman sekunnin ajan.
  Älä hankaa pistoskohtaa.
  Voit tarvittaessa peittää pistoskohdan pienellä laastarilla.

4. Käytön jälkeen

- Älä käytä ruiskua uudelleen.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.
- Jos lääkäri on määrännyt kaksi pistosta, toista pistoksen vaiheet kohdasta 2 alkaen.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
sertolitsumabipegoli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, jota ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Katso kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Cimzia on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Cimziaa
3. Miten käytät Cimzia-valmistetta
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cimzia-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Lääkäri antaa sinulle myös muistutuskortin, joka sisältää tärkeitä turvallisuustietoja, joista sinun on oltava tietoinen ennen Cimzia-hoidon aloittamista ja sen aikana. Pidä muistutuskortti mukanasi.

1. Mitä Cimzia on ja mihin sitä käytetään

Cimzia sisältää vaikuttavana aineena sertolitsumabipegolia, joka on humanisoidun vasta-aineen osa. Vasta-aineet ovat valkuaisaineita, jotka tunnistavat tiettyjä muita valkuaisaineita ja sitoutuvat niihin. Cimzia sitoutuu tiettyyn tuumorinekroositekijä alfaksi (TNF-α) kutsuttuun valkuaisaineeseen. Cimzia estää näin TNF-α:aa ja hillitsee siten tulehdusta sellaisissa sairauksissa kuten nivelreuma, aksiaalinen spondyloartriitti, nivelpsoriaasi ja psoriaasi. TNF-α:an sitoutuvia lääkkeitä kutsutaan myös TNF:n estäjiksi.

Cimziaa käytetään aikuisille seuraavissa tulehduksellisissa sairauksissa:
- **nivelreuma**
- **aksiaalinen spondylartriitti** (sisältää mm. selkärankareuman ja röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin)
- **nivelpsoriaasi**
- **läiskäpsoriaasi**.

Nivelreuma
Cimziaa käytetään nivelreuman hoitoon. Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus. Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea aktiivinen nivelreuma, voit saada ensin muita lääkkeitä, tavallisesti metotreksaattia. Jos vasteesi näihin lääkkeisiin ei ole riittävä, nivelreumaasi hoidetaan Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmällä. Jos metotreksaatti ei lääkärin mielestä sovi sinulle, Cimzia voidaan antaa yksinään.

Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmällä voidaan hoitaa myös vaikeaa, aktiivista ja etenevää nivelreumaa, vaikka potilas ei olisikaan saanut aiempaa hoitoa metotreksaatilla tai muilla lääkkeillä.

Yhdessä metotreksaatin kanssa annettavalla Cimzia-hoidolla pyritään
- vähentämään sairauden oireita ja löydöksiä
- hidastamaan sairauden aiheuttamien nivelten rusto- ja luuvaurioiden syntymistä
- parantamaan fyysistä toimintakykyä ja suoriutumista päivittäisistä toimista.

Selkärankareuma ja röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti
Cimziaa käytetään vaikean aktiivisen selkärankareuman ja röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin hoitoon. Nämä sairaudet ovat selkärangan tulehduksellisia sairauksia. Jos sinulla on joko selkärankareuma tai röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti, saat ennen Cimziaa muita lääkkeitä. Jos vasteesi näihin lääkkeisiin ei ole riittävä, saat Cimziaa

- vähentämään sairauden oireita ja löydöksiä
- parantamaan fyysistä toimintakykyä ja suoriutumista päivittäisistä toimista.

Nivelpsoriaasi
Cimziaa käytetään aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon. Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen nivelsairaus, johon tavallisesti liittyy psoriaasi. Jos sinulla on aktiivinen nivelpsoriaasi, saat ensin muita lääkkeitä, tavallisesti metotreksaattia. Jos vasteesi näihin lääkkeisiin ei ole riittävä, saat Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmää

- vähentämään sairauden oireita ja löydöksiä
- parantamaan fyysistä toimintakykyä ja suoriutumista päivittäisistä toimista.

Jos metotreksaatti ei lääkärin mielestä sovi sinulle, Cimzia voidaan antaa yksinään.

Läiskäpsoriaasi
Cimzia on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon. Läiskäpsoriaasi on ihon tulehduksellinen sairaus, joka voi vaikuttaa myös päänahkaan ja kynsiin.
Cimzia-valmistetta käytetään vähentämään ihon tulehdusta ja muita taudin merkkejä ja oireita.

2. Mitä sinun tulee tietää, ennen kuin käytät Cimziaa

ÄLÄ käytä Cimzia-valmistetta

- jos olet **ALLERGINEN** sertolitsumabipegolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on vaikea infektio, kuten aktiivinen **TUBERKULOOSI**.
- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea **SYDÄMEN VAJAATOIMINTA**. Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on ollut vakava sydänsairaus.

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille ennen Cimzia-hoitoa, jos jokin seuraavista koskee sinua:
Allergiset reaktiot

- Jos sinulle ilmaantuu **ALLERGISIA REAKTIOITA**, kuten puristuksen tunnetta rinnassa, hengityksen vinkumista, heitehuimausta, turvotusta tai ihottumaa, lopeta Cimzian käyttö ja ota **HETI** yhteyttä lääkäriin. Osa näistä reaktioista saattaa ilmaantua ensimmäisen Cimzia-injektion jälkeen.
- Jos sinulla on joskus ollut allerginen reaktio lateksille.

Infektiot

- Jos sinulla on aiemmin ollut **TOISTUVIA tai OPPORTUNISTISIA INFEKTIOITA** tai muita sairauksia, jotka suurentavat infektioiden vaaraa (esim. immunosuppressiivinen hoito, joka voi heikentää vastustuskykyäsi infektioita vastaan).
- Jos sinulla on infektio tai jos sinulle kehittyy infektion oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hammasvaivoja. Saatat saada Cimzia-hoidon aikana tavallista helpommin infektioita, kuten vakavia tai harvinaisissa tapauksissa henkeä uhkaavia infektioita.
- Koska Cimzia-hoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu **TUBERKULOOSIA**, lääkäri tutkii sinulta tuberkuloosin oireet ja löydökset ennen Cimzia-hoidon aloittamista. Tämä käsittää tarkkojen terveydellisten taustatietojen selvittämisen, keuhkokuvan ja tuberkuliinikokeen. Näiden tutkimusten tekeminen merkitään muistutuskorttiisi. Jos sinulla todetaan piilevä (inaktiivinen) tuberkuloosi, saatat tarvita asianmukaista tuberkuloosin estohoitoa ennen Cimzia-hoidon aloittamista. Joissakin harvinaisissa tapauksissa hoidon aikana voi ilmetä tuberkuloosi, vaikka olisit saanut tuberkuloosin estohoitoa. On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos olet joskus

sairastanut tuberkuloosia tai olet ollut läheisessä kontaktissa tuberkuloosia sairastavan kanssa. Jos sinulla ilmenee tuberkuloosin (sitkeää yskää, painon laskua, haluttomuutta, vähäistä kuumetta) tai muun infektion oireita Cimzia-hoidon aikana tai sen jälkeen, kerro siitä heti lääkärille.

- Jos olet vaarassa saada **HEPATIITTI B -VIRUSINFEKTION,** jos olet kyseisen viruksen kantaja, tai jos sinulla on aktiivinen hepatiitti B -infektio, Cimzia saattaa suurentaa viruksen uudelleen aktivoitumisen vaaraa tämän viruksen kantajilla. Jos näin käy, lopeta Cimzia-valmisteen käyttö. Lääkärin tulisi tehdä sinulle hepatiitti B -testi ennen Cimzia-hoidon aloittamista.

Sydämen vajaatoiminta

- Jos sinulla on lievä **SYDÄMEN VAJAATOIMINTA** ja saat Cimzia-hoitoa, lääkärin on seurattava tarkoin sydämen vajaatoiminnan tilannetta. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla on tai on ollut vakava sydänsairaus. Jos sinulle kehittyy uusia sydämen vajaatoiminnan oireita (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta) tai oireet pahenevat, sinun on otettava heti yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää lopettaa Cimzia-hoitosi.

Syöpä

- Cimzia-hoitoa tai muita TNF:n estäjiä saaneilla potilailla on toisinaan, mutta melko harvoin, raportoitu tietyntyyppistä **SYÖPÄÄ**. Henkilöillä, joilla on ollut vakavampiasteinen nivelreuma jo pitkän aikaa, saattaa olla keskimääräistä suurempi vaara sairastua tietynlaiseen imusolmukesyöpään, jota kutsutaan lymfoomaksi. Jos saat Cimzia-hoitoa, lymfooman tai muun syövän kehittymisen riski saattaa suurentua. Cimzia-hoitoa saavilla potilailla on lisäksi todettu melko harvinaisina tapauksina ei-melanooma ihosyöpää. Jos Cimzia-hoidon aikana tai sen jälkeen ilmaantuu uusia ihomuutoksia tai jo olemassa olevan ihomuutoksen ulkonäkö muuttuu, kerro siitä lääkärille.
- TNF:n estäjiä saaneilla lapsilla ja teini-ikäisillä potilailla on raportoitu syöpiä, myös harvinaisia syöpätyyppejä, jotka ovat toisinaan johtaneet potilaan kuolemaan (ks. jäljempänä ”Lapset ja nuoret”).

Muut sairaudet

- Kroonista keuhkoahtaumatautia (COPD) sairastavien tai runsaasti tupakoivien syöpäriski saattaa olla suurentunut Cimzia-hoidon yhteydessä. Jos sairastat kroonista keuhkoahtaumatautia tai tupakoit runsaasti, keskustele lääkärin kanssa, sopiiko hoito TNF:n estäjällä sinulle.
- Jos sinulla on keskushermostosairaus, kuten MS-tauti, lääkäri päättää tällöin, voitko käyttää Cimzia-valmistetta.
- Osalla potilaista elimistö ei tuota riittävästi verisoluja infektioiden vastustamiseen tai verenvuotojen tyrehtymiseen. Jos sinulle ilmaantuu kuumetta, joka ei häviä, tai sinulle ilmaantuu hyvin helposti mustelmia tai verenvuotoja tai olet hyvin kalpea, ota heti yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää lopettaa Cimzia-hoitosi.
- Melko harvoin saattaa ilmaantua SLE-nimisen sairauden oireita (esim. pitkäkestoista ihottumaa, kuumetta, nivelkipua ja väsymystä). Jos tällaisia oireita ilmenee, ota yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää lopettaa Cimzia-hoidon.

Rokotukset

- Keskustele lääkärin kanssa, jos olet saanut rokotuksen tai rokotuksen ottaminen on sinulle ajankohtaista. Sinulle ei saa antaa tiettyjä (eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä) rokotteita Cimzia-hoidon aikana.
- Tietyt rokotukset saattavat aiheuttaa infektioita. Jos saat Cimzia-hoitoa raskauden aikana, on vauvallasi suurempi riski saada infektio noin 5 kuukauden ajan viimeisestä raskauden aikaisesta Cimzia-annoksestasi. On tärkeää, että kerrot vauvasi lääkärille ja muulle terveydenhoitohenkilökunnalle Cimzian käytöstäsi, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi pitäisi saada rokotuksia.

Leikkaukset tai hampaisiin liittyvät toimenpiteet
- Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulle suunnitellaan leikkausta tai hampaisiin liittyviä toimenpiteitä. Kerro leikkaavalle lääkärille tai toimenpiteen tekevälle hammaslääkärille, että saat Cimzia-hoitoa ja näytä hänelle muistutuskorttisi.

Lapset ja nuoret
Cimzia-valmisteen käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Cimzia
Cimzia-valmistetta **EI** saa käyttää, jos käytät jotain seuraavista nivelreuman hoitoon käytettävistä lääkkeistä:
- anakinraa
- abataseptia.

Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.

Cimzia-valmistetta voidaan käyttää yhdessä:
- metotreksaatin
- kortikosteroidien tai
- kipulääkkeiden, myös tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien), kanssa.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskauden aikaisesta Cimzia-hoidosta on vain vähän kokemusta.
Cimziaa saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi välttämätöntä. Jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen, keskustele lääkärin kanssa riittävän ehkäisyn käytöstä Cimzia-hoidon aikana. Raskautta suunnitteleville naisille voidaan harkita ehkäisyn jatkamista 5 kuukauden ajan viimeisen Cimzia-annoksen jälkeen.

Jos sait Cimzia-hoitoa raskauden aikana, saattaa vauvallasi olla suurempi riski saada infektio. On tärkeää, että kerrot vauvasi lääkärille ja muulle terveydenhoitohenkilökunnalle Cimzia-hoidosta ennen kuin vauvasi saa yhtään rokotusta (katso lisätietoja kohdasta ”*Rokotukset*”).

Cimzia-valmistetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Cimzia saattaa vaikuttaa vähäisessä määrin ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Cimzian ottamisen jälkeen saattaa esiintyä huimausta (myös huoneen pyörimisen tunnetta, näön sumenemista ja väsymystä).

Cimzia sisältää natriumasetaattia ja natriumkloridia
Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 400 mg, eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten käytät Cimzia-valmistetta

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Nivelreuma
- Aikuisten nivelreumapotilaiden aloitusannos on 400 mg viikoilla 0, 2 ja 4.

- Tätä seuraa ylläpitoannos 200 mg kahden viikon välein. Jos lääkehoito tehoaa, lääkäri voi määrätä sinulle vaihtoehtoisen ylläpitoannoksen 400 mg joka neljäs viikko. Metotreksaattihoitoa jatketaan Cimzia-hoidon aikana.
- Jos lääkäri toteaa, ettei metotreksaatti sovi sinulle, Cimzia-hoito voidaan antaa yksinään.

Aksiaalinen spondylartriitti
- Aikuisten aksiaalista spondylartriittia sairastavien potilaiden aloitusannos on 400 mg viikoilla 0, 2 ja 4.
- Tätä seuraa ylläpitoannos **2**00 mg kahden viikon välein (viikosta 6 lähtien) tai 400 mg neljän viikon välein (viikosta 8 lähtien) lääkärin ohjeiden mukaan. Jos olet saanut Cimzia-hoitoa vähintään vuoden ajan ja lääkehoito tehoaa, lääkäri voi määrätä sinulle pienemmän ylläpitoannoksen 200 mg neljän viikon välein.

Nivelpsoriaasi
- Aikuisten nivelpsoriaasipotilaiden aloitusannos on 400 mg viikoilla 0, 2 ja 4.
- Tätä seuraa ylläpitoannos 200 mg kahden viikon välein. Jos lääkehoito tehoaa, lääkäri voi määrätä sinulle vaihtoehtoisen ylläpitoannoksen **4**00 mg joka neljäs viikko. Metotreksaattihoitoa jatketaan Cimzia-hoidon aikana.
- Jos lääkäri toteaa, ettei metotreksaatti sovi sinulle, Cimzia-hoito voidaan antaa yksinään.

Läiskäpsoriaasi
- Aloitusannos läiskäpsoriaasia sairastaville aikuisille on 400 mg kahden viikon välein viikoilla 0, 2 ja 4.

Tätä seuraa ylläpitoannos 200 mg kahden viikon välein tai 400 mg kahden viikon välein lääkärin ohjeen mukaan.**Miten Cimzia annetaan**
Cimzia-hoidon antaa tavallisesti erikoislääkäri tai terveydenhoidon ammattilainen. Saat Cimzia-hoidon joko yhtenä (200 mg:n annos) tai kahtena pistoksena (400 mg:n annos) ihon alle (subkutaanisti, lyhenne s.c.). Se pistetään tavallisesti reiteen tai vatsaan. Älä kuitenkaan pistä lääkettä ihoalueelle, jolla on punoitusta, mustelmia tai kovettumia.

Ohjeet potilaalle, joka pistää Cimzia-annoksen itse
Lääkäri voi antaa sinulle luvan pistää Cimzia itse, kun olet ensin saanut sopivan perehdytyksen. Katso tämän pakkausselosteen lopusta Cimzian pisto-ohjeet.

Jos lääkäri on antanut sinulle luvan pistää lääke itse, ota yhteyttä lääkäriin ennen kuin jatkat lääkkeen pistämistä itse
- 12 viikon kuluttua, jos sinulla on nivelreuma, aksiaalinen spondylartriitti tai nivelpsoriaasi, tai
- 16 viikon kuluttua, jos sinulla on läiskäpsoriaasi.

Näin tehdään siksi, että lääkäri voi selvittää, tehoaako Cimzia-valmiste sinulla vai onko harkittava muuta hoitoa.

Jos käytät enemmän Cimzia-valmistetta kuin pitäisi
Jos lääkäri on antanut sinulle luvan pistää pistokset itse ja pistät Cimzia-valmistetta vahingossa määrättyä useammin, kerro asiasta lääkärille. Ota mukaasi aina muistutuskortti ja Cimzia-ulkopakkaus, vaikka pakkaus olisikin tyhjä.

Jos unohdat Cimzia-pistoksen
Jos olet saanut lääkäriltä luvan pistää lääkkeen itse ja unohdat annoksen, pistä seuraava Cimzia-annos heti kun muistat asian. Keskustele sitten lääkärisi kanssa ja pistä seuraavat annokset annettujen ohjeiden mukaan.

Jos lopetat Cimzia-valmisteen käytön
Älä lopeta Cimzia-hoitoa keskustelematta ensin lääkärin kanssa.
Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille **HETI**, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista:
- vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergisen reaktion merkkejä (urtikariaa)
- kasvojen, käsien, jalkaterien turpoamista (angioedeemaa)
- hengitys- tai nielemisvaikeuksia (näihin oireisiin on monia syitä)
- rasitukseen liittyvää tai makuuasennossa esiintyvää hengästyneisyyttä tai jalkaterien turvotusta (sydämen vajaatoimintaa)
- vereen liittyvien häiriöiden oireita, kuten pitkittyvää kuumetta, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta (pansytopeniaa, anemiaa, verihiutaleiden vähyyttä, veren valkosolujen vähyyttä)
- vakavia ihottumia, jotka voivat ilmetä vartalolla punoittavina kokardimaisina pilkkuina tai pyöreinä laikkuina, joiden keskellä on usein rakkula; ihon kesimisenä; haavaumina suussa, kurkussa, nenässä, sukupuolielimissä ja silmissä. Näitä voivat edeltää kuume ja flunssan kaltaiset oireet (Stevens-Johnsonin oireyhtymä).

Kerro lääkärille **MAHDOLLISIMMAN PIAN**, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista:
- infektion merkkejä, kuten kuumetta, huonovointisuutta, haavoja, hammasvaivoja, kirvelyä virtsaamisen yhteydessä
- heikotuksen ja väsymyksen tunnetta
- yskää
- kihelmöintiä
- puutumista
- kahtena näkemistä
- käsivarsien tai jalkojen heikkoutta
- kuhmuja tai avoimia haavoja, jotka eivät parane.

Edellä kuvatut oireet voivat johtua jostakin seuraavasta Cimzia-hoidon yhteydessä havaitusta haittavaikutuksesta:

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):
- bakteeri-infektio jossakin elimistön osassa (märän kerääntyminen)
- virusinfektiot (yskänrokko, vyöruusu ja influenssa mukaan lukien)
- kuume
- korkea verenpaine
- ihottuma tai kutina
- päänsärky (migreeni mukaan lukien)
- tuntoaistin poikkeavuudet, kuten puutuminen, kihelmöinti, kuumotuksen tunne
- heikotuksen tunne ja yleinen sairaudentunne
- kipu
- verenkuvan häiriöt
- maksasairaudet
- pistoskohdan reaktiot
- pahoinvointi.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):
- allergiset tilat, kuten allerginen nuha ja allergiset reaktiot lääkkeelle (anafylaktinen sokki mukaan lukien)
- vasta-ainemuodostus tervettä kudosta vastaan
- veren ja imukudoksen syövät, kuten lymfoomat ja leukemia
- kiinteät elinten syövät
- ihosyövät, syöpää edeltävät ihovauriot

- hyvänlaatuiset (muu kuin syöpä) kasvaimet ja kystat (ihokasvaimet mukaan lukien)
- sydänsairaudet, mukaan lukien heikentynyt sydänlihas, sydämen vajaatoiminta, sydänkohtaus, puristava tai epämiellyttävä tunne rinnassa, sydämen rytmin poikkeavuudet, kuten epäsäännölliset sydämen lyönnit
- edeema (kasvojen tai jalkojen turpoaminen)
- SLE-oireet (immuuni-/sidekudossairaus) (nivelkipu, ihottuma, valoherkkyys ja kuume)
- verisuonitulehdus
- sepsis (vakavat infektiot, jotka voivat johtaa elimen toimintahäiriöön, sokkiin tai kuolemaan)
- tuberkuloosi-infektio
- sieni-infektiot (ilmaantuvat, kun elimistön vastustuskyky infektioita vastaan heikkenee)
- hengitysteiden häiriöt ja tulehdus (astma, hengenahdistus, yskä, nenän sivuonteloiden tukkoisuus, keuhkopussitulehdus tai hengitysvaikeudet mukaan lukien)
- vatsasairaus, kuten nesteen kertyminen vatsaan, haavaumat (suun haavaumat mukaan lukien), suolen puhkeaminen, pingottuneisuus, tulehdus, närästys, vatsavaivat, suun kuivuminen
- sapen sairaudet
- lihasten häiriöt, suurentuneet lihasentsyymipitoisuudet mukaan lukien
- veren eri suolapitoisuuksien muutokset
- veren kolesteroli- tai rasvapitoisuuden muutokset
- verihyytymien muodostuminen laskimoihin tai keuhkoihin
- verenvuoto tai mustelmien muodostuminen
- verisolumäärän muuttuminen, punaisten verisolujen vähyys (anemia), verihiutaleiden vähyys, verihiutalemäärän suurentuminen mukaan lukien
- imusolmukkeiden turpoaminen
- flunssan kaltaiset oireet, vilunväristykset, muuttunut käsitys ruumiinlämmöstä, yöhikoilu, ihon äkillinen punoitus (flush-oire)
- ahdistuneisuus ja mielialahäiriöt, kuten masennus, ruokahalun häiriöt, painon muutos
- korvien soiminen
- kiertohuimaus (vertigo)
- heikotuksen tunne, tajunnanmenetys mukaan lukien
- hermojen häiriöt raajoissa, puutumisen, kihelmöinnin, kuumotuksen tunne mukaan lukien, heitehuimaus, vapina
- ihon häiriöt, kuten psoriaasin ilmeneminen tai paheneminen, ihotulehdus (esim. ekseema), hikirauhasten häiriöt, haavat, valoherkkyys, akne, hiustenlähtö, ihon värimuutos, kynsien irtoaminen, ihon kuivuminen ja vammat
- paranemisen heikkeneminen
- munuaisten ja virtsateiden häiriöt, kuten munuaisten toiminnan heikkeneminen, veren esiintyminen virtsassa ja virtsaamishäiriöt
- kuukautiskierron häiriöt, kuten vuodon puuttuminen tai runsaat tai epäsäännölliset kuukautisvuodot
- rintojen häiriöt
- silmä- ja silmäluomitulehdus, näköhäiriöt, kyynelerityksen häiriöt
- joidenkin veriarvojen suureneminen (veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen)
- koagulaatiokokeessa (veren hyytymisen) ajan piteneminen.

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):
- ruoansulatuselimistön syöpä, melanooma
- keuhkotulehdus (interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkotulehdus)
- aivohalvaus, verisuonitukos (arterioskleroosi), heikosta verenkierrosta aiheutuva varpaiden ja sormien tunnottomuus ja kalvakkuus (Raynaud´n oireyhtymä), laikukas purppurainen ihon värjäytyminen, ihon pienet pintaverisuonet saattavat tulla näkyville
- sydänpussitulehdus
- sydämen rytmihäiriöt
- pernan suurentuminen
- punasolutilavuuden suureneminen
- valkosolujen epämuotoisuus

- sappikivien muodostuminen
- munuaisvaivat (myös munuaistulehdus)
- vasta-ainejärjestelmän häiriöt, kuten sarkoidoosi (ihottumaa, nivelkipua, kuumetta), seerumitauti, rasvakudoksen tulehdus, angioneuroottinen edeema (huulten, kasvojen, kurkun turpoaminen)
- kilpirauhashäiriöt (struuma, väsymys, painonlasku)
- elimistön rautapitoisuuden suureneminen
- veren virtsahappopitoisuuden suureneminen
- itsemurhayritykset, mielenterveyshäiriöt, delirium
- kuulo-, näkö- tai kasvohermotulehdus, koordinaatiokyvyn tai tasapainon heikkeneminen
- ruoansulatuskanavan motiliteetin lisääntyminen
- fisteli (epänormaali yhteys kahden elimen välillä) (missä tahansa kohdassa)
- suun häiriöt, kuten kipu nielemisen yhteydessä
- ihon hilseily, rakkuloiden muodostuminen ihoon, hiusten koostumuksen häiriöt
- sukupuolitoimintojen häiriöt
- kouristuskohtaukset
- ns. dermatomyosiitin (ilmenee ihottumana ja siihen liittyvänä lihasheikkoutena) paheneminen
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä (vakava ihosairaus, jonka varhaisoireita ovat huonovointisuus, kuume, päänsärky ja ihottuma)
- tulehduksellinen ihottuma (erythema multiforme)
- jäkälää muistuttavat reaktiot (kutiseva, punertavanvioletti ihottuma ja/tai säiemäisiä valkoisenharmaita viivoja limakalvoilla).

Tuntematon (esiintymistiheyttä ei voida arvioida saatavissa olevien tietojen perusteella):
- multippeliskleroosi (MS-tauti)*
- Guillain-Barrén oireyhtymä*
- merkelinsolukarsinooma* (ihosyöpätyyppi)*
- Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina.

*Nämä haitat ovat liittyneet tähän lääkeryhmään, mutta esiintyvyyttä Cimzia-hoidon yhteydessä ei tiedetä.

Muita haittavaikutuksia
Kun Cimziaa on käytetty muiden sairauksien hoitoon, seuraavia melko harvinaisia haittavaikutuksia on esiintynyt:
- ruoansulatuskanavan ahtauma
- ruoansulatuskanavan tukkeuma
- yleisen fyysisen terveyden heikkeneminen
- keskenmeno
- atsoospermia (siittiökato).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Cimzia-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja kynässä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP:) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).
Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Esitäytettyjä kyniä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) valolta suojattuna yhden enintään 10 vuorokauden mittaisen ajanjakson ajan, jonka jälkeen esitäytetyt kynät **on käytettävä tai hävitettävä.**

Älä käytä tätä lääkettä, jos liuos on värjäytynyttä, sameaa tai sisältää hiukkasia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cimzia sisältää
- Vaikuttava aine on sertolitsumabipegoli. Yksi esitäytetty kynä sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia yhdessä millilitrassa.
- Muut aineet ovat: natriumasetaatti, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi (katso kohdasta 2 ”Cimzia sisältää natriumasetaattia ja natriumkloridia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
Cimzia on injektioneste, liuos, joka on käyttövalmiissa esitäytetyssä kynässä (AutoClicks). Kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai keltainen liuos.

Yksi Cimzia-pakkaus sisältää:
- kaksi liuoksen sisältävää esitäytettyä AutoClicks-kynää, ja
- kaksi alkoholipyyhettä (aiotun pistoskohdan puhdistamiseen).

Pakkauskoot: 2 esitäytettyä kynää ja 2 alkoholipyyhettä. Saatavilla on kerrannaispakkaukset, joissa on joko 6 (3 x 2) esitäytettyä kynää ja 6 (3 x 2) alkoholipyyhettä tai 10 (5 x 2) esitäytettyä kynää ja 10 (5 x 2) alkoholipyyhettä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
BE-1070 Bryssel
Belgia

Valmistaja
UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
BE-1420 Braine l'Alleud
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

Ísland
Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

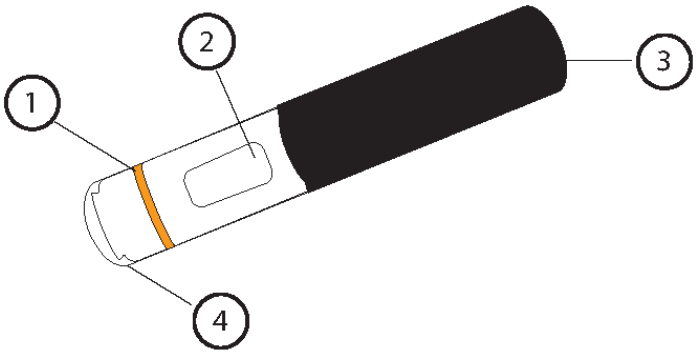
Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta http://www.ema.europa.eu

---

KÄYTTÖOHJEET CIMZIA-PISTOKSEN ANTAMISEKSI ESITÄYTETYLLÄ KYNÄLLÄ
Potilas voi pistää lääkkeen itse tai toinen henkilö (esimerkiksi perheenjäsen tai ystävä) voi antaa pistoksen potilaalle asianmukaisen perehdytyksen jälkeen. Seuraavissa ohjeissa kerrotaan, miten Cimzia-valmiste pistetään esitäytetyllä kynällä (AutoClicks). Lue ohjeet huolellisesti ja noudata niitä kohta kohdalta. Lääkäri tai muu terveydenhuollon ammattilainen opettaa sinulle, miten pistät lääkkeen itse. Älä yritä pistää lääkettä itse, ennen kuin varmasti ymmärrät, miten pistos valmistellaan ja annetaan.

Alla on piirros esitäytetystä AutoClicks-kynästä.



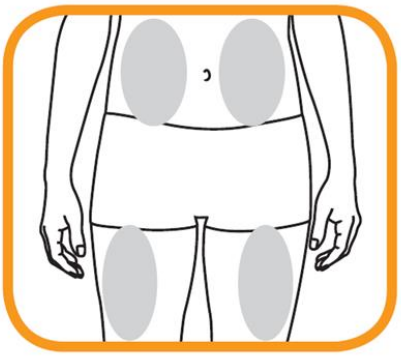
1: Oranssi vyöte
2: Tarkistusikkuna
3: Musta kädensija
4. Läpinäkyvä suojus

1. Valmistelut

- Ota Cimzia-pakkaus jääkaapista.
  Jos sinetti puuttuu / sinetit puuttuvat tai se/ne on murrettu, älä käytä valmistetta ja ota yhteys apteekkihenkilökuntaan.
- Ota seuraavat välineet Cimzia-pakkauksesta ja aseta ne puhtaalle, tasaiselle alustalle:
  yksi tai kaksi esitäytettyä AutoClicks-kynää, sinulle määrätystä annoksesta riippuen
  yksi tai kaksi alkoholipyyhettä.
- Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä esitäytetystä kynästä ja pakkauksesta. Älä käytä Cimzia-valmistetta pakkauksessa ja esitäytetyssä kynässä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Anna esitäytetyn kynän lämmetä huoneenlämpöiseksi. Siihen kuluu 30–45 minuuttia. Tämä auttaa vähentämään pistoksesta aiheutuvaa epämiellyttävää tunnetta.
  Älä lämmitä kynää - anna sen lämmetä itsestään.
  Älä poista suojusta ennen kuin olet valmis pistämään.
- Pese kädet huolellisesti.

2. Pistoskohdan valitseminen ja valmistelu

- Valitse pistoskohta reidestä tai vatsasta.

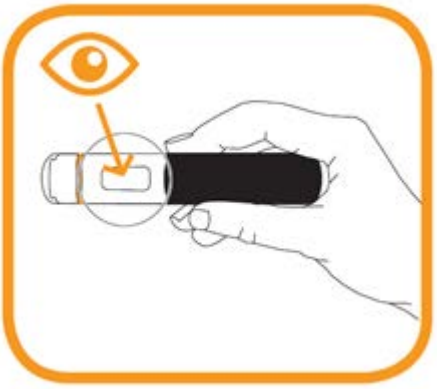


- Uusi pistos on annettava aina eri kohtaan kuin edellinen pistos.
  Älä pistä alueelle, jonka ihossa esiintyy punoitusta, mustelmia tai kovettumia.
  Pyyhi pistoskohta pakkauksen sisältämällä alkoholipyyhkeellä pyörivin liikkein keskeltä ulospäin.
  Älä koske aluetta enää ennen pistämistä.

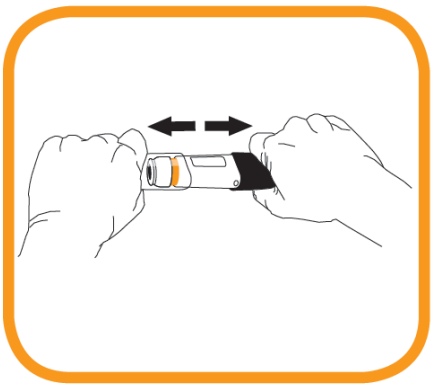
3. Pistäminen

- Esitäytetty AutoClicks-kynä toimii tarkasti ja turvallisesti. Jos jokin seuraavista vaiheista kuitenkin epäonnistuu ja/tai jos olet epävarma jostakin pistämiseen liittyvästä seikasta, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.
- Älä ravista esitäytettyä kynää.

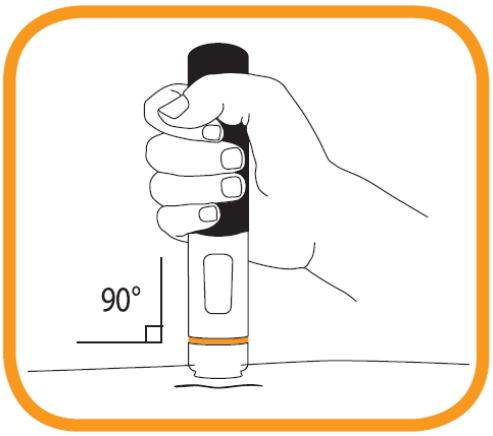
Tarkastele lääkettä kynän tarkistusikkunasta.
Älä käytä esitäytettyä kynää, jos liuos on värjääntynyt, sameaa tai siinä on hiukkasia.
Voit nähdä ilmakuplia - se on normaalia. Ilmakuplia sisältävän liuoksen pistäminen ihon alle on vaaratonta.



- Ota toisella kädellä tukeva ote esitäytetyn kynän mustasta kädensijasta.
- Irrota läpinäkyvä suojus toisella kädellä vetämällä suoraan. Älä kierrä korkkia, kun irrotat sen, sillä se voi jumiuttaa sisäisen mekanismin.

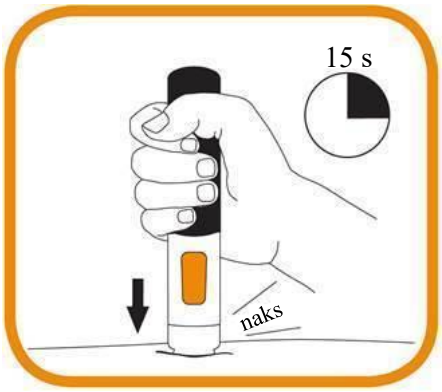


- Pistä 5 minuutin sisällä suojuksen poistamisesta. **Älä aseta suojusta takaisin.**
- Vaikka neula ei olekaan näkyvissä, neulankärki on nyt paljaana. Älä yritä koskea neulaa, koska esitäytetty kynä voisi aktivoitua.
- Pidä esitäytettyä kynää toisella kädellä siten, että se osoittaa suoraan (90 asteen kulmassa) aiemmin puhdistettua ihokohtaa (eli pistoskohtaa) kohti.



- Paina esitäytetty kynä tiiviisti ihoa vasten. Pistos käynnistyy, kun kuulet ensimmäisen naksahduksen ja oranssi vyöte esitäytetyn kynän etupäässä häviää.

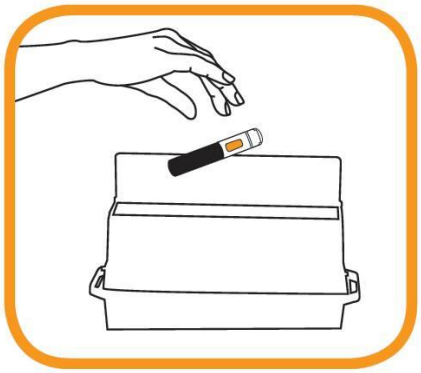
- Pidä esitäytettyä kynää edelleen tiiviisti paikoillaan, kunnes kuulet toisen naksahduksen ja tarkistusikkuna muuttuu oranssiksi. Tähän voi kulua pisimmillään 15 sekuntia. Nyt pistos on annettu. Kun tarkistusikkuna muuttuu oranssiksi ja kuulet toisen naksahduksen, pistos on annettu. Jos olet epävarma jostakin pistämiseen liittyvästä seikasta, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin. Älä yritä toistaa pistoksen vaiheita, ennen kuin olet keskustellut lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.



- Neula vetäytyy automaattisesti tyhjentyneen kynän sisään. Älä yritä koskettaa neulaa.
- Nyt voit poistaa käytetyn kynän vetämällä sen varovasti kohtisuorassa kulmassa irti ihosta.
- Paina pistoskohtaa sidetaitoksella muutaman sekunnin ajan.
  Älä hankaa pistoskohtaa.
  Voit tarvittaessa peittää pistoskohdan pienellä laastarilla.

4. Käytön jälkeen

- Älä käytä kynää uudelleen. Suojusta ei tarvitse asettaa takaisin paikoilleen.
- Hävitä käytetty kynä / käytetyt kynät heti pistoksen jälkeen terävälle jätteelle tarkoitetussa astiassa lääkärin, hoitajan tai apteekkihenkilökunnan antamien ohjeiden mukaisesti.



- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Jos lääkäri on määrännyt kaksi pistosta, toista pistoksen vaiheet kohdasta 2 alkaen.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Cimzia 200 mg injektioneste, liuos, säiliö annostelulaitteeseen
sertolitsumabipegoli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, jota ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Katso kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Cimzia on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Cimziaa
3. Miten käytät Cimzia-valmistetta
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cimzia-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Lääkäri antaa sinulle myös muistutuskortin, joka sisältää tärkeitä turvallisuustietoja, joista sinun on oltava tietoinen ennen Cimzia-hoidon aloittamista ja sen aikana. Pidä muistutuskortti mukanasi.

1. Mitä Cimzia on ja mihin sitä käytetään

Cimzia sisältää vaikuttavana aineena sertolitsumabipegolia, joka on humanisoidun vasta-aineen osa. Vasta-aineet ovat valkuaisaineita, jotka tunnistavat tiettyjä muita valkuaisaineita ja sitoutuvat niihin. Cimzia sitoutuu tiettyyn tuumorinekroositekijä alfaksi (TNF-α) kutsuttuun valkuaisaineeseen. Cimzia estää näin TNF-α:aa ja hillitsee siten tulehdusta sellaisissa sairauksissa kuten nivelreuma, aksiaalinen spondyloartriitti, nivelpsoriaasi ja psoriaasi. TNF-α:an sitoutuvia lääkkeitä kutsutaan myös TNF:n estäjiksi.

Cimziaa käytetään aikuisille seuraavissa tulehduksellisissa sairauksissa:
- **nivelreuma**
- **aksiaalinen spondylartriitti** (sisältää mm. selkärankareuman ja röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin)
- **nivelpsoriaasi**
- **läiskäpsoriaasi**.

Nivelreuma
Cimziaa käytetään nivelreuman hoitoon. Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus. Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea aktiivinen nivelreuma, voit saada ensin muita lääkkeitä, tavallisesti metotreksaattia. Jos vasteesi näihin lääkkeisiin ei ole riittävä, nivelreumaasi hoidetaan Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmällä. Jos metotreksaatti ei lääkärin mielestä sovi sinulle, Cimzia voidaan antaa yksinään.

Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmällä voidaan hoitaa myös vaikeaa, aktiivista ja etenevää nivelreumaa, vaikka potilas ei olisikaan saanut aiempaa hoitoa metotreksaatilla tai muilla lääkkeillä.

Yhdessä metotreksaatin kanssa annettavalla Cimzia-hoidolla pyritään
- vähentämään sairauden oireita ja löydöksiä
- hidastamaan sairauden aiheuttamien nivelten rusto- ja luuvaurioiden syntymistä
- parantamaan fyysistä toimintakykyä ja suoriutumista päivittäisistä toimista.

Selkärankareuma ja röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti
Cimziaa käytetään vaikean aktiivisen selkärankareuman ja röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin hoitoon. Nämä sairaudet ovat selkärangan tulehduksellisia sairauksia.

Jos sinulla on joko selkärankareuma tai röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti, saat ennen Cimziaa muita lääkkeitä. Jos vasteesi näihin lääkkeisiin ei ole riittävä, saat Cimziaa

- vähentämään sairauden oireita ja löydöksiä
- parantamaan fyysistä toimintakykyä ja suoriutumista päivittäisistä toimista.

Nivelpsoriaasi
Cimziaa käytetään aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon. Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen nivelsairaus, johon tavallisesti liittyy psoriaasi. Jos sinulla on aktiivinen nivelpsoriaasi, saat ensin muita lääkkeitä, tavallisesti metotreksaattia. Jos vasteesi näihin lääkkeisiin ei ole riittävä, saat Cimzian ja metotreksaatin yhdistelmää

- vähentämään sairauden oireita ja löydöksiä
- parantamaan fyysistä toimintakykyä ja suoriutumista päivittäisistä toimista.

Jos metotreksaatti ei lääkärin mielestä sovi sinulle, Cimzia voidaan antaa yksinään.

Läiskäpsoriaasi
Cimzia on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon. Läiskäpsoriaasi on ihon tulehduksellinen sairaus, joka voi vaikuttaa myös päänahkaan ja kynsiin.
Cimzia-valmistetta käytetään vähentämään ihon tulehdusta ja muita taudin merkkejä ja oireita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Cimziaa

ÄLÄ käytä Cimzia-valmistetta

- jos olet **ALLERGINEN** sertolitsumabipegolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on vaikea infektio, kuten aktiivinen **TUBERKULOOSI**.
- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea **SYDÄMEN VAJAATOIMINTA**. Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on ollut vakava sydänsairaus.

Varoitukset ja varotoimet
Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen Cimzia-hoitoa, jos jokin seuraavista koskee sinua:
Allergiset reaktiot

- Jos sinulle ilmaantuu **ALLERGISIA REAKTIOITA**, kuten puristuksen tunnetta rinnassa, hengityksen vinkumista, heitehuimausta, turvotusta tai ihottumaa, lopeta Cimzian käyttö ja ota **HETI** yhteyttä lääkäriin. Osa näistä reaktioista saattaa ilmaantua ensimmäisen Cimzia-injektion jälkeen.
- Jos sinulla on joskus ollut allerginen reaktio lateksille.

Infektiot

- Jos sinulla on aiemmin ollut **TOISTUVIA tai OPPORTUNISTISIA INFEKTIOITA** tai muita sairauksia, jotka suurentavat infektioiden vaaraa (esim. immunosuppressiivinen hoito, joka voi heikentää vastustuskykyäsi infektioita vastaan).
- Jos sinulla on infektio tai jos sinulle kehittyy infektion oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hammasvaivoja. Saatat saada Cimzia-hoidon aikana tavallista helpommin infektioita, kuten vakavia tai harvinaisissa tapauksissa henkeä uhkaavia infektioita.
- Koska Cimzia-hoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu **TUBERKULOOSIA**, lääkäri tutkii sinulta tuberkuloosin oireet ja löydökset ennen Cimzia-hoidon aloittamista. Tämä käsittää tarkkojen terveydellisten taustatietojen selvittämisen, keuhkokuvan ja tuberkuliinikokeen. Näiden tutkimusten tekeminen merkitään muistutuskorttiisi. Jos sinulla todetaan piilevä (inaktiivinen) tuberkuloosi, saatat tarvita asianmukaista tuberkuloosin estohoitoa ennen Cimzia-hoidon aloittamista. Joissakin harvinaisissa tapauksissa hoidon aikana voi ilmetä tuberkuloosi, vaikka

olisit saanut tuberkuloosin estohoitoa. On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos olet joskus sairastanut tuberkuloosia tai olet ollut läheisessä kontaktissa tuberkuloosia sairastavan kanssa. Jos sinulla ilmenee tuberkuloosin (sitkeää yskää, painon laskua, haluttomuutta, vähäistä kuumetta) tai muun infektion oireita Cimzia-hoidon aikana tai sen jälkeen, kerro siitä heti lääkärille.

- Jos olet vaarassa saada **HEPATIITTI B -VIRUSINFEKTION,** jos olet kyseisen viruksen kantaja, tai jos sinulla on aktiivinen hepatiitti B -infektio, Cimzia saattaa suurentaa viruksen uudelleen aktivoitumisen vaaraa tämän viruksen kantajilla. Jos näin käy, lopeta Cimzia-valmisteen käyttö. Lääkärin tulisi tehdä sinulle hepatiitti B -testi ennen Cimzia-hoidon aloittamista.

Sydämen vajaatoiminta

- Jos sinulla on lievä **SYDÄMEN VAJAATOIMINTA** ja saat Cimzia-hoitoa, lääkärin on seurattava tarkoin sydämen vajaatoiminnan tilannetta. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla on tai on ollut vakava sydänsairaus. Jos sinulle kehittyy uusia sydämen vajaatoiminnan oireita (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta) tai oireet pahenevat, sinun on otettava heti yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää lopettaa Cimzia-hoitosi.

Syöpä

- Cimzia-hoitoa tai muita TNF:n estäjiä saaneilla potilailla on toisinaan, mutta melko harvoin, raportoitu tietyntyyppistä **SYÖPÄÄ**. Henkilöillä, joilla on ollut vakavampiasteinen nivelreuma jo pitkän aikaa, saattaa olla keskimääräistä suurempi vaara sairastua tietynlaiseen imusolmukesyöpään, jota kutsutaan lymfoomaksi. Jos saat Cimzia-hoitoa, lymfooman tai muun syövän kehittymisen riski saattaa suurentua. Cimzia-hoitoa saavilla potilailla on lisäksi todettu melko harvinaisina tapauksina ei-melanooma ihosyöpää. Jos Cimzia-hoidon aikana tai sen jälkeen ilmaantuu uusia ihomuutoksia tai jo olemassa olevan ihomuutoksen ulkonäkö muuttuu, kerro siitä lääkärille.
- TNF:n estäjiä saaneilla lapsilla ja teini-ikäisillä potilailla on raportoitu syöpiä, myös harvinaisia syöpätyyppejä, jotka ovat toisinaan johtaneet potilaan kuolemaan (ks. jäljempänä ”Lapset ja nuoret”).

Muut sairaudet

- Kroonista keuhkoahtaumatautia (COPD) sairastavien tai runsaasti tupakoivien syöpäriski saattaa olla suurentunut Cimzia-hoidon yhteydessä. Jos sairastat kroonista keuhkoahtaumatautia tai tupakoit runsaasti, keskustele lääkärin kanssa, sopiiko hoito TNF:n estäjällä sinulle.
- Jos sinulla on keskushermostosairaus, kuten MS-tauti, lääkäri päättää tällöin, voitko käyttää Cimzia-valmistetta.
- Osalla potilaista elimistö ei tuota riittävästi verisoluja infektioiden vastustamiseen tai verenvuotojen tyrehtymiseen. Jos sinulle ilmaantuu kuumetta, joka ei häviä, tai sinulle ilmaantuu hyvin helposti mustelmia tai verenvuotoja tai olet hyvin kalpea, ota heti yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää lopettaa Cimzia-hoitosi.
- Melko harvoin saattaa ilmaantua SLE-nimisen sairauden oireita (esim. pitkäkestoista ihottumaa, kuumetta, nivelkipua ja väsymystä). Jos tällaisia oireita ilmenee, ota yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää lopettaa Cimzia-hoidon.

Rokotukset

- Keskustele lääkärin kanssa, jos olet saanut rokotuksen tai rokotuksen ottaminen on sinulle ajankohtaista. Sinulle ei saa antaa tiettyjä (eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä) rokotteita Cimzia-hoidon aikana.
- Tietyt rokotukset saattavat aiheuttaa infektioita. Jos saat Cimzia-hoitoa raskauden aikana, on vauvallasi suurempi riski saada infektio noin 5 kuukauden ajan viimeisestä raskauden aikaisesta Cimzia-annoksestasi. On tärkeää, että kerrot vauvasi lääkärille ja muulle terveydenhoitohenkilökunnalle Cimzian käytöstäsi, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi pitäisi saada rokotuksia.

Leikkaukset tai hampaisiin liittyvät toimenpiteet
- Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulle suunnitellaan leikkausta tai hampaisiin liittyviä toimenpiteitä. Kerro leikkaavalle lääkärille tai toimenpiteen tekevälle hammaslääkärille, että saat Cimzia-hoitoa ja näytä hänelle muistutuskorttisi.

Lapset ja nuoret
Cimzia-valmisteen käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Cimzia
Cimzia-valmistetta **EI** saa käyttää, jos käytät jotain seuraavista nivelreuman hoitoon käytettävistä lääkkeistä:
- anakinraa
- abataseptia.

Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.

Cimzia-valmistetta voidaan käyttää yhdessä:
- metotreksaatin
- kortikosteroidien tai
- kipulääkkeiden, myös tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien), kanssa.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskauden aikaisesta Cimzia-hoidosta on vain vähän kokemusta.
Cimzia-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi välttämätöntä. Jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen, keskustele lääkärin kanssa riittävän ehkäisyn käytöstä Cimzia-hoidon aikana. Raskautta suunnitteleville naisille voidaan harkita ehkäisyn jatkamista 5 kuukauden ajan viimeisen Cimzia-annoksen jälkeen.

Jos sait Cimzia-hoitoa raskauden aikana, saattaa vauvallasi olla suurempi riski saada infektio. On tärkeää, että kerrot vauvasi lääkärille ja muulle terveydenhoitohenkilökunnalle Cimzia-hoidosta ennen kuin vauvasi saa yhtään rokotusta (katso lisätietoja kohdasta ”*Rokotukset*”).

Cimzia-valmistetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Cimzia saattaa vaikuttaa vähäisessä määrin ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Cimzian ottamisen jälkeen saattaa esiintyä huimausta (myös huoneen pyörimisen tunnetta, näön sumenemista ja väsymystä).

Cimzia sisältää natriumasetaattia ja natriumkloridia
Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 400 mg, eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten käytät Cimzia-valmistetta

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Nivelreuma
- Aikuisten nivelreumapotilaiden aloitusannos on 400 mg viikoilla 0, 2 ja 4.

- Tätä seuraa ylläpitoannos 200 mg kahden viikon välein. Jos lääkehoito tehoaa, lääkäri voi määrätä sinulle vaihtoehtoisen ylläpitoannoksen **4**00 mg joka neljäs viikko. Metotreksaattihoitoa jatketaan Cimzia-hoidon aikana.
- Jos lääkäri toteaa, ettei metotreksaatti sovi sinulle, Cimzia-hoito voidaan antaa yksinään.

Aksiaalinen spondylartriitti
- Aikuisten aksiaalista spondylartriittia sairastavien potilaiden aloitusannos on 400 mg viikoilla 0, 2 ja 4.
- Tätä seuraa ylläpitoannos 200 mg kahden viikon välein (viikosta 6 lähtien) tai 400 mg neljän viikon välein (viikosta 8 lähtien) lääkärin ohjeiden mukaan. Jos olet saanut Cimzia-hoitoa vähintään vuoden ajan ja lääkehoito tehoaa, lääkäri voi määrätä sinulle pienemmän ylläpitoannoksen 200 mg neljän viikon välein.

Nivelpsoriaasi
- Aikuisten nivelpsoriaasipotilaiden aloitusannos on 400 mg viikoilla 0, 2 ja 4.
- Tätä seuraa ylläpitoannos 200 mg kahden viikon välein. Jos lääkehoito tehoaa, lääkäri voi määrätä sinulle vaihtoehtoisen ylläpitoannoksen **4**00 mg joka neljäs viikko. Metotreksaattihoitoa jatketaan Cimzia-hoidon aikana.
- Jos lääkäri toteaa, ettei metotreksaatti sovi sinulle, Cimzia-hoito voidaan antaa yksinään.

Läiskäpsoriaasi
- Aloitusannos läiskäpsoriaasia sairastaville aikuisille on 400 mg kahden viikon välein viikoilla 0, 2 ja 4.
- Tätä seuraa ylläpitoannos 200 mg kahden viikon välein tai 400 mg kahden viikon välein lääkärin ohjeen mukaan.

Miten Cimzia annetaan
Cimzia-hoidon antaa tavallisesti erikoislääkäri tai terveydenhoidon ammattilainen. Saat Cimzia-hoidon joko yhtenä (200 mg:n annos) tai kahtena pistoksena (400 mg:n annos) ihon alle (subkutaanisti, lyhenne s.c.). Se pistetään tavallisesti reiteen tai vatsaan. Älä kuitenkaan pistä lääkettä ihoalueelle, jolla on punoitusta, mustelmia tai kovettumia.

Ohjeet potilaalle, joka pistää Cimzia-annoksen itse
Cimzia-injektioneste, liuos säiliössä annostelulaitetta varten (tähän viitataan myös sanalla ”säiliö”) on tarkoitettu käytettäväksi sähkömekaanisen ava-injektiolaitteen kanssa. Lääkäri voi antaa sinulle luvan pistää Cimzia itse, kun olet ensin saanut sopivan perehdytyksen. Katso tämän pakkausselosteen lopusta ja ava-injektiolaitteen ohjekirjasta Cimzian pisto-ohjeet. Noudata niitä huolellisesti.

Jos lääkäri on antanut sinulle luvan pistää lääke itse, ota yhteyttä lääkäriin ennen kuin jatkat lääkkeen pistämistä itse
- 12 viikon kuluttua, jos sinulla on nivelreuma, aksiaalinen spondylartriitti tai nivelpsoriaasi, tai
- 16 viikon kuluttua, jos sinulla on läiskäpsoriaasi.

Näin tehdään siksi, että lääkäri voi selvittää, tehoaako Cimzia-valmiste sinulla vai onko harkittava muuta hoitoa.

Jos käytät enemmän Cimzia-valmistetta kuin pitäisi
Jos lääkäri on antanut sinulle luvan pistää pistokset itse ja pistät Cimzia-valmistetta vahingossa määrättyä useammin, kerro asiasta lääkärille. Ota mukaasi aina muistutuskortti ja Cimzia-ulkopakkaus, vaikka pakkaus olisikin tyhjä.

Jos unohdat Cimzia-pistoksen
Jos olet saanut lääkäriltä luvan pistää lääkkeen itse ja unohdat annoksen, pistä seuraava Cimzia-annos heti kun muistat asian ja ota yhteyttä lääkäriin saadaksesi lisätietoja. Ota tämän jälkeen seuraava annos sovittujen ohjeiden mukaan. Keskustele sitten lääkärisi kanssa ja pistä seuraavat annokset annettujen ohjeiden mukaan.

Jos lopetat Cimzia-valmisteen käytön
Älä lopeta Cimzia-hoitoa keskustelematta ensin lääkärin kanssa.
Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille **HETI**, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista:
- vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergisen reaktion merkkejä (urtikariaa)
- kasvojen, käsien, jalkaterien turpoamista (angioedeemaa)
- hengitys- tai nielemisvaikeuksia (näihin oireisiin on monia syitä)
- rasitukseen liittyvää tai makuuasennossa esiintyvää hengästyneisyyttä tai jalkaterien turvotusta (sydämen vajaatoimintaa)
- vereen liittyvien häiriöiden oireita, kuten pitkittyvää kuumetta, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta (pansytopeniaa, anemiaa, verihiutaleiden vähyyttä, veren valkosolujen vähyyttä)
- vakavia ihottumia, jotka voivat ilmetä vartalolla punoittavina kokardimaisina pilkkuina tai pyöreinä laikkuina, joiden keskellä on usein rakkula; ihon kesimisenä; haavaumina suussa, kurkussa, nenässä, sukupuolielimissä ja silmissä. Näitä voivat edeltää kuume ja flunssan kaltaiset oireet (Stevens-Johnsonin oireyhtymä).

Kerro lääkärille **MAHDOLLISIMMAN PIAN**, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista:
- infektion merkkejä, kuten kuumetta, huonovointisuutta, haavoja, hammasvaivoja, kirvelyä virtsaamisen yhteydessä
- heikotuksen ja väsymyksen tunnetta
- yskää
- kihelmöintiä
- puutumista
- kahtena näkemistä
- käsivarsien tai jalkojen heikkoutta
- kuhmuja tai avoimia haavoja, jotka eivät parane.

Edellä kuvatut oireet voivat johtua jostakin seuraavasta Cimzia-hoidon yhteydessä havaitusta haittavaikutuksesta:

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):
- bakteeri-infektio jossakin elimistön osassa (märän kerääntyminen)
- virusinfektiot (yskänrokko, vyöruusu ja influenssa mukaan lukien)
- kuume
- korkea verenpaine
- ihottuma tai kutina
- päänsärky (migreeni mukaan lukien)
- tuntoaistin poikkeavuudet, kuten puutuminen, kihelmöinti, kuumotuksen tunne
- heikotuksen tunne ja yleinen sairaudentunne
- kipu
- verenkuvan häiriöt
- maksasairaudet
- pistoskohdan reaktiot
- pahoinvointi.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- allergiset tilat, kuten allerginen nuha ja allergiset reaktiot lääkkeelle (anafylaktinen sokki mukaan lukien)
- vasta-ainemuodostus tervettä kudosta vastaan
- veren ja imukudoksen syövät, kuten lymfoomat ja leukemia
- kiinteät elinten syövät
- ihosyövät, syöpää edeltävät ihovauriot
- hyvänlaatuiset (muu kuin syöpä) kasvaimet ja kystat (ihokasvaimet mukaan lukien)
- sydänsairaudet, mukaan lukien heikentynyt sydänlihas, sydämen vajaatoiminta, sydänkohtaus, puristava tai epämiellyttävä tunne rinnassa, sydämen rytmin poikkeavuudet, kuten epäsäännölliset sydämen lyönnit
- edeema (kasvojen tai jalkojen turpoaminen)
- SLE-oireet (immuuni-/sidekudossairaus) (nivelkipu, ihottuma, valoherkkyys ja kuume)
- verisuonitulehdus
- sepsis (vakavat infektiot, jotka voivat johtaa elimen toimintahäiriöön, sokkiin tai kuolemaan)
- tuberkuloosi-infektio
- sieni-infektiot (ilmaantuvat, kun elimistön vastustuskyky infektioita vastaan heikkenee)
- hengitysteiden häiriöt ja tulehdus (astma, hengenahdistus, yskä, nenän sivuonteloiden tukkoisuus, keuhkopussitulehdus tai hengitysvaikeudet mukaan lukien)
- vatsasairaus, kuten nesteen kertyminen vatsaan, haavaumat (suun haavaumat mukaan lukien), suolen puhkeaminen, pingottuneisuus, tulehdus, närästys, vatsavaivat, suun kuivuminen
- sapen sairaudet
- lihasten häiriöt, suurentuneet lihasentsyymipitoisuudet mukaan lukien
- veren eri suolapitoisuuksien muutokset
- veren kolesteroli- tai rasvapitoisuuden muutokset
- verihyytymien muodostuminen laskimoihin tai keuhkoihin
- verenvuoto tai mustelmien muodostuminen
- verisolumäärän muuttuminen, punaisten verisolujen vähyys (anemia), verihiutaleiden vähyys, verihiutalemäärän suurentuminen mukaan lukien
- imusolmukkeiden turpoaminen
- flunssan kaltaiset oireet, vilunväristykset, muuttunut käsitys ruumiinlämmöstä, yöhikoilu, ihon äkillinen punoitus (flush-oire)
- ahdistuneisuus ja mielialahäiriöt, kuten masennus, ruokahalun häiriöt, painon muutos
- korvien soiminen
- kiertohuimaus (vertigo)
- heikotuksen tunne, tajunnanmenetys mukaan lukien
- hermojen häiriöt raajoissa, puutumisen, kihelmöinnin, kuumotuksen tunne mukaan lukien, heitehuimaus, vapina
- ihon häiriöt, kuten psoriaasin ilmeneminen tai paheneminen, ihotulehdus (esim. ekseema), hikirauhasten häiriöt, haavat, valoherkkyys, akne, hiustenlähtö, ihon värimuutos, kynsien irtoaminen, ihon kuivuminen ja vammat
- paranemisen heikkeneminen
- munuaisten ja virtsateiden häiriöt, kuten munuaisten toiminnan heikkeneminen, veren esiintyminen virtsassa ja virtsaamishäiriöt
- kuukautiskierron häiriöt, kuten vuodon puuttuminen tai runsaat tai epäsäännölliset kuukautisvuodot
- rintojen häiriöt
- silmä- ja silmäluomitulehdus, näköhäiriöt, kyynelerityksen häiriöt
- joidenkin veriarvojen suureneminen (veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen)
- koagulaatiokokeessa (veren hyytymisen) ajan piteneminen.

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- ruoansulatuselimistön syöpä, melanooma
- keuhkotulehdus (interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkotulehdus)

- aivohalvaus, verisuonitukos (arterioskleroosi), heikosta verenkierrosta aiheutuva varpaiden ja sormien tunnottomuus ja kalvakkuus (Raynaud´n oireyhtymä), laikukas purppurainen ihon värjäytyminen, ihon pienet pintaverisuonet saattavat tulla näkyville
- sydänpussitulehdus
- sydämen rytmihäiriöt
- pernan suurentuminen
- punasolutilavuuden suureneminen
- valkosolujen epämuotoisuus
- sappikivien muodostuminen
- munuaisvaivat (myös munuaistulehdus)
- vasta-ainejärjestelmän häiriöt, kuten sarkoidoosi (ihottumaa, nivelkipua, kuumetta), seerumitauti, rasvakudoksen tulehdus, angioneuroottinen edeema (huulten, kasvojen, kurkun turpoaminen)
- kilpirauhashäiriöt (struuma, väsymys, painonlasku)
- elimistön rautapitoisuuden suureneminen
- veren virtsahappopitoisuuden suureneminen
- itsemurhayritykset, mielenterveyshäiriöt, delirium
- kuulo-, näkö- tai kasvohermotulehdus, koordinaatiokyvyn tai tasapainon heikkeneminen
- ruoansulatuskanavan motiliteetin lisääntyminen
- fisteli (epänormaali yhteys kahden elimen välillä) (missä tahansa kohdassa)
- suun häiriöt, kuten kipu nielemisen yhteydessä
- ihon hilseily, rakkuloiden muodostuminen ihoon, hiusten koostumuksen häiriöt
- sukupuolitoimintojen häiriöt
- kouristuskohtaukset
- ns. dermatomyosiitin (ilmenee ihottumana ja siihen liittyvänä lihasheikkoutena) paheneminen
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä (vakava ihosairaus, jonka varhaisoireita ovat huonovointisuus, kuume, päänsärky ja ihottuma)
- tulehduksellinen ihottuma (erythema multiforme)
- jäkälää muistuttavat reaktiot (kutiseva, punertavanvioletti ihottuma ja/tai säiemäisiä valkoisenharmaita viivoja limakalvoilla).

Tuntematon (esiintymistiheyttä ei voida arvioida saatavissa olevien tietojen perusteella):
- multippeliskleroosi (MS-tauti)*
- Guillain-Barrén oireyhtymä*
- merkelinsolukarsinooma* (ihosyöpätyyppi)*
- Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina.

*Nämä haitat ovat liittyneet tähän lääkeryhmään, mutta esiintyvyyttä Cimzia-hoidon yhteydessä ei tiedetä.

Muita haittavaikutuksia
Kun Cimziaa on käytetty muiden sairauksien hoitoon, seuraavia melko harvinaisia haittavaikutuksia on esiintynyt:
- ruoansulatuskanavan ahtauma
- ruoansulatuskanavan tukkeuma
- yleisen fyysisen terveyden heikkeneminen
- keskenmeno
- atsoospermia (siittiökato).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen

ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Cimzia-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja annostelulaitteen säiliössä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP:) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).
Ei saa jäätyä.
Pidä annostelulaitteen säiliö ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Annostelulaitteita voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) valolta suojattuna yhden enintään 10 vuorokauden mittaisen ajanjakson ajan, jonka jälkeen annostelulaitteet **on käytettävä tai hävitettävä.**

Älä käytä tätä lääkettä, jos liuos on värjäytynyttä, sameaa tai sisältää hiukkasia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cimzia sisältää
- Vaikuttava aine on sertolitsumabipegoli. Yksi säiliö annostelulaitteeseen sisältää 200 mg sertolitsumabipegolia yhdessä millilitrassa.
- Muut aineet ovat: natriumasetaatti, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi (katso kohdasta 2 ”Cimzia sisältää natriumasetaattia ja natriumkloridia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
Cimzia on injektioneste, liuos, joka on käyttövalmiissa säiliössä annostelulaitteeseen. Säiliö annostelulaitteeseen on tarkoitettu käytettäväksi sähkömekaanisen ava-injektiolaitteen kanssa. Injektiolaite toimitetaan erikseen. Kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai keltainen liuos.

Yksi Cimzia-pakkaus sisältää:
- kaksi liuoksen sisältävää säiliötä annostelulaitteeseen, ja
- kaksi alkoholipyyhettä (aiotun pistoskohdan puhdistamiseen).

Pakkauskoot: 2 säiliötä annostelulaitteeseen ja 2 alkoholipyyhettä. Saatavilla on kerrannaispakkaukset, joissa on joko 6 (3 x 2) säiliötä annostelulaitteeseen ja 6 (3 x 2) alkoholipyyhettä tai 10 (5 x 2) säiliötä annostelulaitteeseen ja 10 (5 x 2) alkoholipyyhettä.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
BE-1070 Bryssel
Belgia

Valmistaja
UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
BE-1420 Braine l'Alleud
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Ísland
Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

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

Slovenská republika
UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Suomi/Finland
UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige
UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom (Northern Ireland)
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta http://www.ema.europa.eu

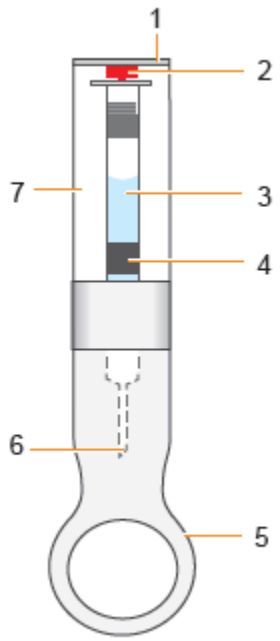
---

KÄYTTÖOHJEET CIMZIA-PISTOKSEN ANTAMISEKSI ANNOSTELULAITTEEN SÄILIÖSTÄ

Tärkeää tietoa
Lue alla olevat ohjeet huolellisesti. Niissä selitetään, kuinka Cimzia-valmistetta pistetään annostelulaitteen säiliöstä. Annostelulaitteen säiliöön viitataan myös sanalla ”säiliö”.

- Säiliö on tarkoitettu käytettäväksi erikseen toimitettavan sähkömekaanisen ava-injektiolaitteen kanssa.
- **Lue huolellisesti myös ava-injektiolaitteen ohjekirjasessa olevat täydelliset ohjeet.**
  Voit pistää lääkkeen itse tai toinen henkilö (hoitava henkilö) voi antaa pistoksen.
  Jos lääkäri sanoo, että voit pistää lääkkeen itse, sinun tulee ensin saada siihen opastus.
- Lääkäri tai terveydenhuollon ammattilainen opettaa sinut pistämään lääkkeen.
- Jos jokin asia on epäselvä, kysy siitä lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Lääke: säiliö annostelulaitteeseen



1. Suljintulppa
2. Liuoksen tason ilmaisin
3. Ruisku
4. Säiliön tietosiru
5. Neulan suojakorkki
6. Neula (suojakorkin sisällä)
7. Säiliön runko

ava-injektiolaite

1. Virtanappi
2. Käynnistys/keskeytysnappi
3. Säiliön aukko / pistosaukko
4. Ihotunnistin (ihotunnistin havaitsee, milloin pistosaukko on kokonaan kosketuksessa ihoon)
5. Vierityspainike (pistoksen nopeuden säätämiseksi)
6. Näyttöruutu

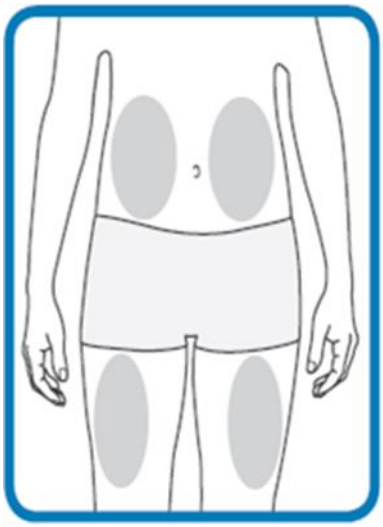
7. Mikro-USB-portti

1. Valmistelut

- Ota Cimzia-pakkaus jääkaapista.
  - Jos sinetti puuttuu / sinetit puuttuvat tai se/ne on murrettu, älä käytä valmistetta ja ota yhteys apteekkihenkilökuntaan.
- Ota seuraavat välineet Cimzia-pakkauksesta ja aseta ne puhtaalle, tasaiselle alustalle:
  - yksi tai kaksi lääkesäiliötä, sinulle määrätystä annoksesta riippuen
  - yksi tai kaksi alkoholipyyhettä.
- Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä lääkesäiliöstä ja pakkauksesta. Älä käytä Cimzia-valmistetta pakkauksessa ja lääkesäiliössä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Anna lääkesäiliön lämmetä huoneenlämpöiseksi. Siihen kuluu 30–45 minuuttia. Tämä auttaa vähentämään pistoksesta aiheutuvaa epämiellyttävää tunnetta.
  - Älä lämmitä lääkesäiliötä, anna sen lämmetä itsestään.
  - Pyyhi säiliön ulkopinnalle mahdollisesti tiivistynyt kosteus puhtaalla kuivalla kankaalla.
- Älä poista neulan suojakorkkia ennen kuin ava-laite neuvoo niin tekemään.
- Pese kädet huolellisesti.

2. Pistoskohdan valitseminen ja valmistelu

- Valitse pistoskohta reidestä tai vatsasta.



- Uusi pistos on annettava aina eri kohtaan kuin edellinen pistos.
  - Älä pistä alueelle, jonka ihossa esiintyy punoitusta, mustelmia tai kovettumia.
  - Pyyhi pistoskohta pakkauksen sisältämällä alkoholipyyhkeellä pyörivin liikkein keskeltä ulospäin.
  - Älä kosketa aluetta enää ennen pistämistä.

3. Pistäminen

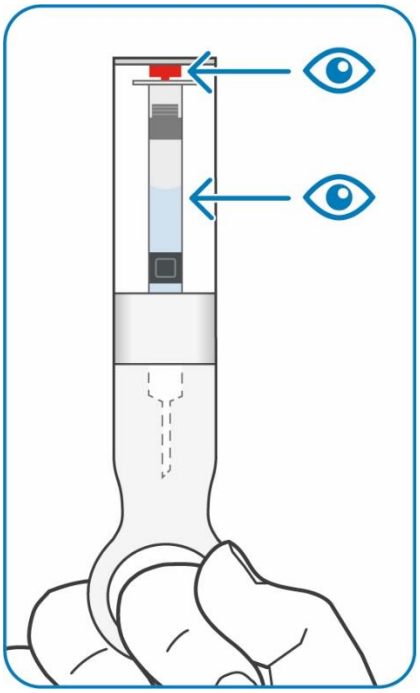
- Jos olet epävarma pistoksen vaiheista, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.
- Älä ravista säiliötä.
- Älä käytä säiliötä, jos se on pakkauksesta pois ottamisen jälkeen pudonnut.
- Kytke virta ava-laitteeseen:
  - Paina virtanappia yhden sekunnin ajan tai kunnes näyttöön syttyy valo ja kuulet äänimerkin.
  - Näyttöruudulle ilmestyy teksti ”Hei” kahden sekunnin ajaksi, mikä osoittaa, että ava on käynnistynyt.
- Sitten ava näyttää
  - senhetkisen annoksesi ja kuinka usein se tulee pistää, ja
  - sen jälkeen viestin ”Tarkista säiliö ja aseta se paikoilleen”.

Tarkista lääke lääkesäiliön rungon läpi.

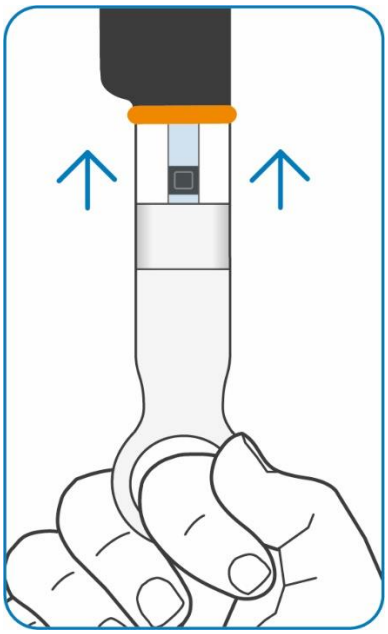
- Älä käytä säiliötä, jos liuos on värjääntynyt, sameaa tai siinä on hiukkasia.
- Voit nähdä ilmakuplia, se on normaalia. Ilmakuplia sisältävän liuoksen pistäminen ihon alle on vaaratonta.

Tarkista, että punainen liuoksen tason ilmaisin on säiliön yläosassa.

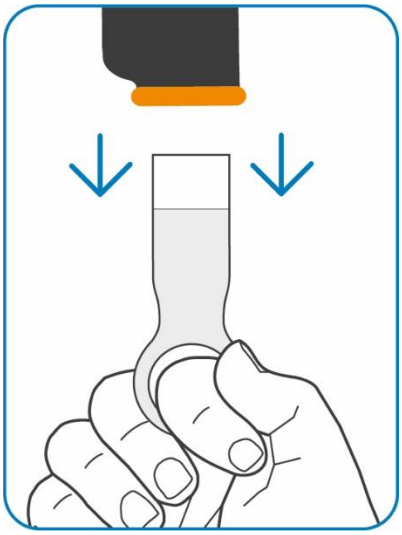
- Lääkesäiliö sisältää 1 ml:n Cimzia-liuosta eikä se ole aivan täysi, tämä on normaalia.
- Älä vielä poista neulan suojakorkkia säiliöstä.



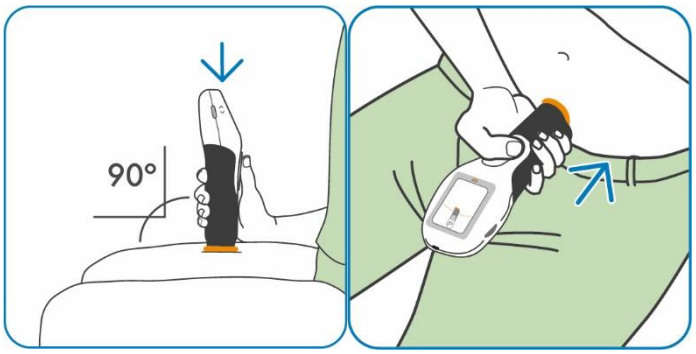
- Paina tasainen suljintulppa napakasti ava-laitteen alaosassa olevaan säiliön aukkoon / pistosaukkoon. Paina, kunnes kuulet napsahduksen.
  - Älä kierrä annostelulaitteen säiliötä, se on muotoiltu sopimaan aukkoon oikein.



- Irrota ote neulan suojakorkista. Näin ava pystyy tarkistamaan, onko säiliö käyttökelpoinen. Älä poista neulan suojakorkkia.
  - Näyttöruudulle ilmestyy teksti ”Säiliö hyväksytty”, jos säiliö on kunnossa.
  - Pienen tauon jälkeen ava vetää säiliön automaattisesti syvemmälle laitteen sisään.
- Näyttöruudulla näkyy senhetkinen pistosnopeus (lääkkeen virtausnopeus).
  - Voit muuttaa nopeutta käyttämällä ava-laitteen kyljessä olevaa vierityspainiketta.
  - Voit valita nopeuden ”hitain”, ”hidas”, ”nopea” tai ”nopein”, valittu nopeus säätelee sen, kuinka nopeasti lääke pistetään. Voit valita (ja säätää) nopeuden sen mukaisesti, mikä itsestäsi tuntuu mukavimmalta. Lääkäri voi antaa sinulle neuvoja.
- Näyttöruudulle ilmestyy teksti ”Poista neulan suojakorkki ja säästä se”.
  - Poista neulan suojakorkki vasta, kun olet valmis antamaan pistoksen.
- Kun olet valmis, poista neulan suojakorkki vetämällä sitä napakasti alaspäin
  - Kun neulan suojakorkki on poistettu, pistos on annettava 5 minuutin kuluessa. Pistosta ei tarvitse kiirehtiä, 5 minuuttia on siihen riittävä aika. Jäljellä oleva aika näkyy näyttöruudulla.
  - **Säilytä neulan suojakorkki** - tarvitset sitä, kun myöhemmin poistat säiliön ava-laitteesta.



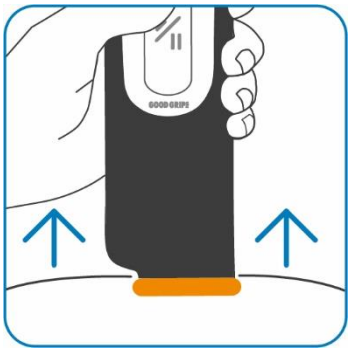
- Istu mukavaan asentoon pistoksen ajaksi.
  - Yritä rentoutua, koska silloin pistos on vaivattomampi.
- Paina oranssi ihotunnistin vasten ihokohtaa, johon aiot antaa pistoksen.
  - Aseta ava-laite suoraan kulmaan ihoosi nähden niin, että näyttöruutu on käännettynä sinuun päin. Näin varmistat, että annat pistoksen oikein.
  - Aseta ava-laite kuvassa esitetyn mukaisesti niin, että yletyt helposti käynnistys/keskeytysnappiin laitetta liikuttamatta.



- Kun olet asettanut ava-laitteen napakasti ihoasi vasten, näyttöruudulla näkyy teksti ”Kun olet valmis paina > yhden kerran”.
- Paina käynnistys/keskeytysnappia .

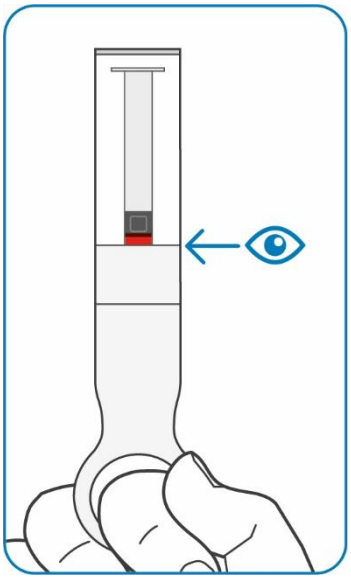
- Kun pistos on käynnissä, jatka ava-laitteen painamista napakasti ihoasi vasten.
- Vältä irrottamasta ava-laitetta iholta pistoksen aikana. Näin varmistat, että saat täyden annoksen.
- Jos ava-laite irtoaa vahingossa iholtasi pistoksen aikana, pistos keskeytyy automaattisesti ja neula liikkuu takaisin ava-laitteen sisään. Vie pistos loppuun seuraavasti:
  - Toista kohta 2 (Pistoskohdan valitseminen ja valmistelu). Käytä eri pistoskohtaa.
  - Paina ava-laite napakasti ihoa vasten aloittaaksesi pistoksen uudelleen ja sitten
  - paina käynnistys/keskeytysnappia .

- Jos olet epävarma pistoksen vaiheista, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan. Älä yritä toistaa pistoksen vaiheita keskustelematta lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.
- Kun pistos on valmis, ava-laitteen näyttöruudulla näkyy viesti ”Pistos on valmis. Irrota laite iholta”. Tällöin voit irrottaa ava-laitteen iholtasi.



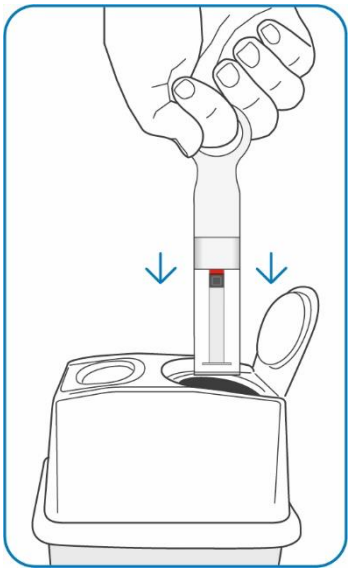
- Paina pistoskohtaa sidetaitoksella muutaman sekunnin ajan.
  - Älä hankaa pistoskohtaa.
  - Voit tarvittaessa peittää pistoskohdan pienellä laastarilla.
- Näyttöruudulla näkyvät viestit ”Neula on suojaamaton! Käsittele varoen!” ja ”Aseta neulan suojakorkki paikoilleen”, kunnes neulan suojakorkki on asetettu paikoilleen.
- Aseta neulan suojakorkki paikoilleen.
- Irrota ote neulan suojakorkista, jotta ava-laite voi työntää käytetyn säiliön ulos laitteesta.
- Kun näyttöruudulla on teksti ”Poista ja hävitä käytetty säiliö”, vedä säiliö ulos neulan suojakorkin avulla.

Tarkista, että punainen liuoksen tason ilmaisin on säiliön alaosassa, tämä osoittaa, että olet saanut koko pistoksen. Jos ilmaisin ei ole alaosassa, ota yhteys apteekkihenkilökuntaan.



4. Käytön jälkeen

- Älä käytä säiliötä uudelleen.
- Hävitä käytetty säiliö / käytetyt säiliöt heti pistoksen jälkeen terävälle jätteelle tarkoitetussa astiassa lääkärin, hoitajan tai apteekkihenkilökunnan antamien ohjeiden mukaisesti.
- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Jos lääkäri on määrännyt kaksi pistosta:
  - Näyttöruudulla näkyy viesti ”Yksi pistos jäljellä”.
  - Toista pistoksen vaiheet kohdasta 2 alkaen.



- Pane ava-laite käytön jälkeen säilytyskoteloon.