

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Előretöltött fecskendőnként 200 mg certolizumab-pegolt tartalmaz, egy milliliterben.

A certolizumab-pegol egy *Escherichia coli*-ban expresszált, majd polietilén-glikollal (PEG) konjugált tumornekrózis-faktor-alfa (TNF-alfa) elleni rekombináns, humanizált antitest Fab' fragmentum.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta vagy opálos, illetve színtelen vagy sárga oldat. Az oldat pH értéke megközelítőleg 4,7.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A Cimzia metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott:

- a közepesen súlyos, illetve súlyos, aktív felnőttkori rheumatoid arthritis (RA) kezelésére javallott azokban az esetekben, amikor a betegségmódosító antireumatikus gyógyszerekre (DMARD-ok), köztük a MTX-ra, adott terápiás válasz nem megfelelő. A Cimzia monoterápiaként is alkalmazható MTX intoleranciában vagy akkor, ha a folyamatos MTX-kezelés nem bizonyul megfelelőnek.
- a súlyos, aktív és progresszív felnőttkori RA kezelésére olyan esetekben, amikor sem MTX-tal sem más DMARD-dal nem történt korábbi kezelés.

A Cimzia MTX-tal kombinálva kimutatottan lassítja a röntgennel mérhető ízületi károsodás progressziójának ütemét és javítja a fizikai funkciót.

Axiális spondyloarthritis

A Cimzia súlyos, aktív axiális spondyloarthritiben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, beleértve:

Spondylitis ankylopoetica (AS) (röntgennel igazolt axiális spondyloarthritisként is ismert)

Súlyos, aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőtt betegek, akik nem megfelelően reagáltak a nem-szteroid gyulladáscsökkentőkre (NSAID-k).

Axiális spondyloarthritis, az AS radiográfiai bizonyítéka nélkül (röntgennel nem igazolt axiális spondyloarthritisként is ismert)

Súlyos, aktív axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegek, akiknél az AS nem bizonyított röntgennel, de az emelkedett C-reaktív proteinnel (CRP) és/vagy mágneses rezonancia képalkotó vizsgálattal (MR) kimutathatók a gyulladás objektív tünetei, illetve akik nem megfelelően reagáltak a nem-szteroid gyulladáscsökkentőkre.

Arthritis psoriatica

A Cimzia metotrexáttal (MTX) kombinálva az aktív felnőttkori arthritis psoriatica kezelésére javallott azokban az esetekben, amikor a korábbi, betegségmódosító antireumatikus (DMARD) kezelésre adott terápiás válasz nem volt megfelelő.

A Cimzia monoterápiaként is alkalmazható metotrexát intoleranciában, vagy akkor, ha a folyamatos metotrexát-kezelés nem bizonyul megfelelőnek.

Plakkos psoriasis

A Cimzia a közepesen súlyos – súlyos plakkos psoriasis kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akik szisztémás terápia várományosai.

A terápiás hatásokra vonatkozó részleteket illetően lásd az 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést olyan szakorvosnak kell elindítania és felügyelnie, aki jártas a Cimzia terápiás javallatainak diagnózisában és kezelésében. A betegeknek egy Betegemlékeztető kártyát kell kapniuk.

Adagolás

Rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, axiális spondyloarthritis, plakkos psoriasis

Telítő dózis

A Cimzia javasolt kezdő adagja felnőtt betegek számára 400 mg (ez 2 db, egyenként 200 mg-os szubkután injekciót jelent) a 0., 2. és 4. héten. Rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica esetében, ahol ez alkalmazható, a MTX adagolását a Cimzia-kezelés alatt is folytatni kell.

Fenntartó dózis

Rheumatoid arthritis

A kezdő dózis után a Cimzia javasolt fenntartó adagja rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek számára kéthetenként adott 200 mg. Amint a klinikai válasz igazolódott, alternatív fenntartó adagolásként meg lehet fontolni a négyhetente adott 400 mg-os dózist. Ahol ez alkalmazható, a MTX adagolását a Cimzia-kezelés alatt is folytatni kell.

Axiális spondyloarthritis

A kezdő dózis után a Cimzia javasolt fenntartó adagja axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegek számára kéthetenként adott 200 mg vagy négyhetenként adott 400 mg. Legalább 1 éves Cimzia-kezelést követően tartós remisszióban lévő betegeknél megfontolható a 4 hetente adott, csökkentett, 200 mg-os fenntartó dózis (lásd 5.1 pont).

Arthritis psoriatica

A kezdő dózis után a Cimzia javasolt fenntartó adagja arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegek számára kéthetente adott 200 mg. Amint a klinikai válasz igazolódott, alternatív fenntartó adagolásként meg lehet fontolni a négyhetente adott 400 mg-os dózist. Ahol ez alkalmazható, a MTX adagolását a Cimzia-kezelés alatt is folytatni kell.

A fenti indikációk esetében a rendelkezésre álló adatok szerint klinikai választ rendszerint 12 hetes kezelés után lehet elérni. A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés első 12 hetében nem mutatkoznak pozitív terápiás hatások.

Plakkos psoriasis

A plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegeknél a kezdő dózist követően a Cimzia fenntartó dózisa 2 hetente 200 mg. A nem kielégítő választ adó betegeknél megfontolandó a 2 hetente alkalmazott 400 mg-os dózis (lásd 5.1 pont).

A plakkos psoriasisban szenvedő felnőttekről rendelkezésre álló adatok alapján a klinikai választ általában 16 hetes kezelés alatt érik el. Körültekintően mérlegelni kell a folyamatos kezelést azoknál a betegeknél, akiknél nincs bizonyíték a terápiás előnyre az első 16 hetes kezelés során. Néhány beteg esetében, akik kezdetben részleges választ mutatnak, elképzelhető javulás a 16 hetet meghaladó folytatódó kezelés mellett.

Kihagyott adag

Azoknak a betegeknél, akik kihagynak egy dózist, azt kell tanácsolni, hogy adják be maguknak a Cimzia következő dózisát, amint eszükbe jut, majd folytassák a további dózisok beinjekciózását az utasítások szerint.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők (< 18 évesek)

A Cimzia biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 év alatti serdülők esetében nem igazolták. A Cimzia gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem alkalmazható.

Idősek (≥ 65 évesek)

Nincs szükség dózismódosításra. A populációs farmakokinetikai analízisek nem mutattak ki életkorral összefüggő hatásokat (lásd 5.2 pont).

Vese- és májkárosodás

A Cimziát ezekben a betegpopulációkban nem vizsgálták. Nem adhatók adagolási ajánlások (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Az előretöltött fecskendő teljes tartalma (1 ml) kizárólag szubkután injekcióként adható be. Az injekció beadására alkalmas helyek többek között a comb vagy a hasi tájék.

Az injekciós technikájának elsajátítását célzó képzést követően a beteg beadhatja magának a készítményt az előretöltött fecskendő alkalmazásával, ha a kezelőorvos ezt megfelelőnek találja, és ehhez szükség szerint orvosi felügyeletet biztosít. A tűvédővel ellátott előretöltött fecskendőt csak egészségügyi szakemberek alkalmazhatják. A kezelőorvosnak meg kell beszélnie a beteggel, hogy melyik injekciós kiszerelés alkalmazása a legmegfelelőbb.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely, a 6.1 pontban felsorolt segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív tuberculosissal, illetve egyéb súlyos infekciók, például sepsis vagy opportunisták fertőzések (lásd 4.4 pont).

Közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV osztály) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Infekciók

A betegeket a Cimzia-kezelés előtt, alatt és után szigorú megfigyelés alatt kell tartani az infekciók jelei és tünetei tekintetében, beleértve ebbe a tuberculosist is. Mivel a certolizumab-pegol eliminációja akár 5 hónapig is eltarthat, a monitorozást ezen periódus alatt is folytatni kell (lásd 4.3 pont).

Cimzia-kezelés nem indítható klinikailag jelentős, aktív fertőzésben, többek között krónikus vagy lokalizált infekciókban szenvedő betegeknél egészen addig, amíg az adott fertőzés nem kontrollálható (lásd 4.3 pont).

Azokat a betegeket, akiknél a Cimzia-kezelés során új fertőzések jelentkeznek, szoros megfigyelés alá kell vonni. Amennyiben a betegnél új, súlyos fertőzés alakul ki, a Cimzia alkalmazását egészen addig fel kell függeszteni, amíg az infekció nem tartható kordában. A kezelőorvosnak megfelelő körültekintéssel kell eljárnia azokban az esetekben, amikor a Cimziát olyan betegeknél szándékozik alkalmazni, akiknek kórelőzményében visszatérő vagy opportunist fertőzés vagy fertőzések kialakulását esetleg elősegítő alapteregség szerepel, beleértve ebbe az egyidejű immunuszuppresszív gyógyszerkészítmények alkalmazását is.

Az alapteregség és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek miatt a reumatoid arthritisben szenvedő betegeknél nem feltétlenül jelennek meg a fertőzés olyan tipikus tünetei, mint például a láz. Ezért bármilyen fertőzés korai jeleinek, főként a súlyos infekciók atípusos klinikai manifesztációinak felismerése kritikus fontosságú annak érdekében, hogy a lehető leghamarabb fel lehessen állítani a diagnózist és el lehessen kezdeni a megfelelő terápiát.

A Cimziát kapó betegeknél beszámoltak súlyos fertőzések, többek között sepsis és tuberculosis (beleértve a mliaris, disszeminált és extrapulmonaris megbetegedéseket is), illetve opportunist fertőzések (például histoplasmosis, nocardia, candidiasis) előfordulásáról. Ezen esetek közül néhány fatális kimenetelű volt.

Tuberculosis

A Cimzia-kezelés előtt minden beteget ki kell vizsgálni mind az aktív, mind az inaktív (látens) tuberculosis fertőzés tekintetében. Azoknál a betegeknél, akiknek személyes kórtörténetében tuberculosis szerepel, a vizsgálatnak ki kell terjednie a részletes anamnézisre, az aktív tuberculosisos betegekkkel való lehetséges érintkezésre, valamint a megelőző, illetve aktuálisan kapott immunoszuppresszív kezelésre. Megfelelő szűrővizsgálatokat, például tuberculin bőrtesztet és mellkasröntgent kell elvégezni minden betegnél (ezekre helyi ajánlások vonatkozhatnak). A tesztek elvégzését ajánlott bejegyezni a Betegemlékeztető kártyára. A gyógyszert elrendelő orvosnak gondolnia kell a hamis negatív tuberculin bőrpróba eredmény lehetőségére, különösen a súlyosan beteg vagy immunkompromittált egyéneknél.

Amennyiben aktív tuberculosisist diagnosztizálnak a kezelés előtt vagy után, a Cimzia-kezelést nem szabad elkezdni, illetve fel kell függeszteni (lásd 4.3 pont).

Amennyiben inaktív ('látens') tuberculosis feltételezhető, tuberculosis kezelésében jártas orvossal való konzultáció szükséges. Az alábbiakban felsorolt minden esetben alaposan fel kell mérni a Cimzia-kezelés előny/kockázat arányait.

Látens tuberculosis diagnosztizálásakor megfelelő, a helyi ajánlások szerinti, TBC elleni terápiát kell elindítani a Cimzia-kezelés megkezdése előtt.

A Cimzia-kezelést megelőző anti-tuberculosis terápia azoknál a betegeknél is megfontolandó, akiknek kórtörténetében látens vagy aktív tuberculosis szerepel, akiknél nem igazolható megfelelő kezelés elvégzése, és akiknél a negatív látens tuberculosis teszt ellenére a tuberculosis jelentős kockázata áll fent. A Cimzia-kezelés előtt gondolni kell a tuberculosis biológiai tesztel való ellenőrzésére, ha a BCG vakcináció ellenére fennáll a látens tuberculosis bármilyen lehetősége.

Az előzetes vagy egyidejű profilaktikus tuberkulózis-kezelés ellenére előfordultak a TNF-antagonistákkal, így a Cimziával kezelt betegeknél is aktív tuberculosisos esetek. Néhány olyan betegnél, akiknek aktív tuberculosisát sikeresen kezelték, a Cimzia-kezelés alatt a tuberculosis újra fellépett.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi segítséget, ha tuberculosis fertőzésre utaló jelek/tünetek (például perzisztáló köhögés, sorvadás/fogyás, hőemelkedés, apátia) jelentkeznek a Cimzia-kezelés alatt vagy után.

Hepatitis B vírus (HBV) reaktiváció

A hepatitis B vírust (HBV) krónikusan hordozó (azaz surface-antigén pozitív) TNF-antagonistákat, köztük certolizumab-pegolt kapó betegeknél előfordult a vírus reaktiválódása. Néhány eset halállal végződött.

A betegeknél a Cimzia-kezelés megkezdése előtt ki kell vizsgálni a HBV-fertőzés meglétét. HBV-fertőzöttnek bizonyult betegek esetében tanácsos a B vírushepatitis kezelésében gyakorlott szakorvossal konzultálni.

A Cimzia-kezelést igénylő, hepatitis B vírust hordozó betegeknél a kezelés alatt, valamint a kezelés befejezése után több hónapig gondosan figyelni kell az aktív hepatitis B vírusfertőzés okozta panaszok és tünetek megjelenésére. Nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok a HBV-hordozó betegeknél a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából a TNF-antagonista kezeléssel egyidejűleg alkalmazott antivirális terápiájával kapcsolatban. A HBV reaktiválódása esetén a betegeknél a Cimzia-kezelést meg kell szakítani, és a hatékony antivirális terápia mellett megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Malignitások és lymphoproliferatív rendellenességek

A TNF-antagonista-kezelés malignitások kialakulásában játszott potenciális szerepe nem ismert. Körültekintés szükséges, amikor olyan betegek TNF-antagonista-kezelését kell megfontolni, akiknek kórtörténetében malignitás szerepel, illetve akkor, ha a betegnél a terápia során fejlődtek ki rosszindulatú folyamatok.

A jelenlegi ismeretek alapján nem zárható ki lymphoma, leukaemia vagy egyéb malignitás kialakulásának esetleges kockázata a TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél.

Cimziával és egyéb TNF-antagonistával végzett klinikai vizsgálatokban több esetben számoltak be lymphoma és egyéb malignitások előfordulásáról a TNF-antagonistát kapó betegeknél, mint a kontroll csoport placebo-kezelésben részesülő betegeinél (lásd 4.8 pont). Posztmarketing tapasztalatok alapján leukaemiás eseteket jelentettek TNF-antagonistával kezelt betegeknél. Lymphoma és leukaemia fokozott kockázata áll fenn rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél, akik rendkívül aktív, tartós gyulladásban szenvednek, ami megnehezíti a rizikó felmérését.

Nem végeztek vizsgálatokat olyan betegek bevonásával, akiknek kórtörténetében malignitás szerepelt, illetve a vizsgálatokban nem folytatták a kezelést azoknál, akiknél a Cimzia-terápia során rosszindulatú folyamat alakult ki.

Bőrrák

Melanoma és Merkel-sejtes carcinoma előfordulásáról számoltak be TNF-antagonistákkal, köztük certolizumab-pegollal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). Ajánlatos a bőr időszakonkénti vizsgálata, különösen olyan betegeknél, akiknél a bőrrák fokozott kockázata áll fenn.

Gyermekegyógyászati malignitások

Posztmarketing tapasztalatok alapján rosszindulatú megbetegedéseket jelentettek – melyek néhány esetben fatális kimenetelűek voltak – olyan gyermekeknél, serdülőknél és fiatal (legfeljebb 22 éves) felnőtteknél, akiket TNF-antagonistákkal kezeltek (a terápia kezdete $\leq$ 18 éves kor). Az esetek körülbelül fele lymphoma volt. A többi eset különböző rosszindulatú betegségekből tevődött össze, és ritka malignus betegségek is előfordultak, általában egyidejű immunosuppresszióhoz társulva. Nem zárható ki a malignus betegségek kialakulásának kockázata a TNF-antagonistákkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél.

TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél hepatosplenikus T-sejtes lymphoma (HSTCL) posztmarketing eseteiről számoltak be. A T-sejtes lymphomák ezen ritka típusa nagyon agresszív lefolyású és általában halálos kimenetelű megbetegedés. A jelentett TNF-antagonista esetek többsége Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő, serdülőkorú és fiatal felnőtt férfiaknál fordult elő. A diagnózis felállításakor vagy azt megelőzően ezen betegek majdnem mindegyike részesült azatioprinnal vagy 6-merkaptopurinral és egyidejűleg valamely TNF-antagonistával végzett

immunszuppresszív kezelésben. A hepatosplenikus T-sejtes lymphoma kialakulásának kockázata nem zárható ki Cimziával kezelt betegeknél.

Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)

Egy másik TNF-antagonista, az infliximab alkalmazását értékelő, feltáró klinikai vizsgálatban résztvevő, közepesen súlyos, illetve súlyos, krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő betegeknél több, főként a tüdőt, a fejet és a nyakat érintő malignitás előfordulásáról számoltak be az infliximabbal kezelt betegeknél, mint a kontroll csoportban. Mindegyik beteg erős dohányos volt. Ezért kellő elővigyázatosság szükséges, amikor TNF-antagonistát alkalmaznak COPD-ben szenvedő, illetve az erős dohányzás miatt malignitás fokozott kockázatának kitett betegeknél.

Pangásos szívelégtelenség

A Cimzia ellenjavallt közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben (lásd 4.3 pont). Egyéb TNF-antagonistákkal végzett klinikai vizsgálatban a pangásos szívelégtelenség rosszabbodását és a pangásos szívelégtelenség miatti mortalitás emelkedését figyelték meg. Pangásos szívelégtelenség eseteiről a Cimziával kezelt, reumatoid arthritisben szenvedő betegeknél is beszámoltak. A Cimzia kellő körültekintéssel alkalmazandó enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II osztály). A Cimzia-kezelést fel kell függeszteni azoknál a betegeknél, akiknél pangásos szívelégtelenség új tünetei alakulnak ki vagy a meglévő tünetek rosszabbodnak.

Haematologiai reakciók

Pancytopeniáról, beleértve az aplasticus anaemiát is, ritkán számoltak be a TNF-antagonistákkal kapcsolatosan. A vérrendszert érintő mellékhatásokat, többek között orvosilag jelentős cytopeniát (például leukopeniát, pancytopeniát és thrombocytopeniát) jelentettek a Cimziával összefüggésben (lásd 4.8 pont). Minden beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha vér dyscrasiákra vagy fertőzésekre utaló jelek vagy tünetek (például perzisztáló láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság) alakulnak ki náluk a Cimzia alkalmazása alatt. Az igazoltan jelentős haematologiai rendellenességekben szenvedő betegeknél megfontolandó a Cimzia-kezelés leállítása.

Neurológiai történések

A TNF-antagonisták alkalmazása ritkán összefüggésbe hozható új demyelinizációs betegség, többek között sclerosis multiplex kialakulásával, a meglévő rendellenesség klinikai tüneteinek exacerbációjával és/vagy a betegség radiográfiás bizonyítékának megjelenésével. Meglévő vagy nemrégiben kialakult demyelinizációs rendellenességben szenvedő betegnél a TNF-antagonista-terápia előnyeit és kockázatait alaposan mérlegelni kell a Cimzia-kezelés elkezdése előtt. Ritkán neurológiai megbetegedések eseteiről, többek között görcsrohamról, neuritisről és perifériás neuropathiáról számoltak be a Cimziával kezelt betegeknél.

Túlérzékenység

Ritkán súlyos túlérzékenységi reakciókról számoltak be a Cimzia beadását követően. E reakciók egy része a Cimzia első alkalmazását követően lépett fel. Amennyiben súlyos reakciók következnek be, a Cimzia adagolását azonnal fel kell függeszteni és megfelelő kezelést kell elindítani.

A Cimzia alkalmazásával kapcsolatosan csupán korlátozott adatok állnak rendelkezésre olyan betegek vonatkozásán, akiknél súlyos túlérzékenységi reakció lépett fel egy másik TNF-antagonistával szemben; ezeknél a betegeknél kellő óvatosság szükséges.

Latex-érzékenység

A Cimzia előretöltött fecskendő eltávolítható kupakjának belsejében található tüvédő kupak természetes gumilátex-származékot tartalmaz (lásd 6.5 pont). A természetes gumilátex-szel való érintkezés súlyos allergiás reakciókat okozhat a latexre érzékeny személyeknél. A Cimzia előretöltött fecskendő eltávolítható tüvédő kupakjában eddig nem mutattak ki természetes antigén hatású latex fehérjét. Mindazonáltal latex-érzékeny egyéneknél nem zárható ki teljesen a túlérzékenységi reakció lehetséges kockázata.

Immunszuppresszió

Mivel a tumornekrózis faktor (TNF) gyulladást vált ki és celluláris immunválaszt modulál, fennáll annak a lehetősége, hogy a TNF-antagonisták, köztük a Cimzia is, olyan fokú immunszuppressziót idéznek elő, ami befolyásolja a gazdaszervezet fertőzések és malignus folyamatok elleni védelmét.

Autoimmunitás

A Cimzia-kezelés antinukleáris antitestek (ANA) képződéséhez és nem gyakran lupus-szerű szindróma kialakulásához vezethet (lásd 4.8 pont). A hosszú távú Cimzia-kezelés autoimmun betegség kialakulására gyakorolt hatása nem ismert. Amennyiben a betegnél a Cimzia-kezelést követően lupus-szerű szindrómára utaló tünetek jelentkeznek, a kezelést fel kell függeszteni. A Cimziát célzottan, lupus populációban nem vizsgálták (lásd 4.8 pont).

Vakcinációk

A Cimziával kezelt betegek kaphatnak védőoltást, az élő vakcinák kivételével. A Cimziát kapó betegek vonatkozóan nem állnak rendelkezésre az élő vakcinációra adott válasszal vagy az élő vakcinák által átvitt másodlagos fertőzésekkel kapcsolatos adatok. Élő vakcinák nem alkalmazhatók a Cimziával egyidejűleg.

Egy rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végzett, placebokontrollos klinikai vizsgálatban hasonló antitest válaszreakciót figyeltek meg a Cimziával, illetve a placebóval kezelt csoportok esetében, amikor a Cimziával egyidejűleg pneumococcus poliszacharid vakcinát és influenza vakcinát alkalmaztak. Azoknál a betegeknél, akik Cimziát és egyidejűleg metotrexátot kaptak, kisebb volt a humorális válasz, mint azoknál, akiket csak Cimziával kezeltek. Ennek klinikai jelentősége nem ismert.

Egyéb biológiai gyógyszerek (biologics) egyidejű alkalmazása

Súlyos fertőzésekről és neutropeniáról számoltak be azokban a klinikai vizsgálatokban, amelyekben anakinrát (egy interleukin-1 antagonist) vagy abataceptet (egy CD28 modulátor) és egy másik TNF-antagonistát, etanerceptet alkalmaztak együtt, ugyanakkor az önmagában alkalmazott TNF-antagonista-terápiához képest nem voltak tapasztalhatók további előnyök. Az egyéb TNF-antagonisták és az abatacept- vagy anakinra-kezelések kombinációjakor tapasztalt mellékhatások jellemzői alapján hasonló toxicitás kialakulása várható az anakinra vagy abatacept, illetve más TNF-antagonista együttes alkalmazásakor. Ezért a certolizumab-pegol és anakinra vagy abatacept kombinált alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Sebészeti beavatkozás

A biztonságosságra vonatkozóan korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre a Cimziával kezelt betegeknél végzett műtéti beavatkozások tekintetében. A certolizumab-pegol 14 napos felezési idejét figyelembe kell venni a sebészeti beavatkozás tervezésekor. A műtéti beavatkozásra szoruló, Cimziával kezelt betegeknél szigorúan monitorozni kell a fertőzések esetleges kialakulását, és meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket.

Aktivált parciális thromboplastin-idő (aPTT) vizsgálat

Bizonyos véralvadás-vizsgálatokkal létrejövő interferenciát észleltek a Cimziával kezelt betegeknél. A Cimzia hamis, emelkedett aPTT vizsgálati eredményeket idézhet elő a véralvadási zavarokban nem szenvedő betegeknél. Ezt a hatást a Diagnostica Stago PTT-Lupus Anticoagulant (LA) és Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) Automate tesztjeinél, valamint az Instrumentation Laboratories HemosIL APTT-SP folyadék és HemosIL liofilizált szilícium-dioxid tesztjeinél figyelték meg. Egyéb aPTT vizsgálatok ugyancsak érintettek lehetnek. Nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy a Cimzia-kezelés *in vivo* is hatást gyakorolna a véralvadásra. A Cimzia-kezelést kapott betegek rendellenes véralvadási eredményeit fokozott odafigyeléssel kell értékelni. Thrombin-idő (TT) és prothrombin-idő (PT) vizsgálatokkal létrejövő interferenciát nem figyeltek meg.

Idősek

A klinikai vizsgálatokban, a fiatalabb egyénekhez képest egyértelműen nagyobb incidenciával fordultak elő fertőzések a 65 éves vagy idősebb alanyoknál, bár az idevonatkozó tapasztalatok

korlátozottak. Körültekintés szükséges az idős betegek kezelésekor és különös figyelmet kell szentelni a fertőzések előfordulásának.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Egy populációs farmakokinetikai analízis alapján a metotrexáttal, kortikoszteroidokkal, nem-szteroid gyulladásgátlókkal (NSAID-ok) és analgetikumokkal végzett egyidejű kezelés nem mutatott a certolizumab-pegol farmakokinetikájára gyakorolt hatást.

Certolizumab-pegol és anakinra vagy abatacept kombinációja nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Cimzia és metotrexát együttes alkalmazása nem gyakorolt szignifikáns hatást a metotrexát farmakokinetikájára. Vizsgálat-vizsgálat közötti összehasonlításban a certolizumab-pegol farmakokinetikája az egészséges egyéneknél előzőleg tapasztaltakhoz hasonlóan mutatkozott.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A Cimzia alkalmazásakor meg kell fontolni a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását a fogamzóképes nők esetében. Terhességet tervező nők esetében fel kell mérni a folyamatos Cimzia-kezelés klinikai szükségességét. Amennyiben a meghozott döntés alapján a fogamzás előtt a Cimziának ki kell ürülnie a szervezetből, akkor fogamzásgátlást a legutolsó Cimzia-dózist követően 5 hónapig folytatni kell (lásd 5.2 pont).

Terhesség

Humán adatok

Prospektívan jelentett, ismert kimenetelű terhességekből rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1500, az első trimeszterben Cimzia-expozíciónak kitett terhesség) nem igazolt sem malformatív, sem feto/neonatalis toxicitást. Folyamatos adatgyűjtés folyik a farmakovigilanciai esetek jelentésével és egy terhességi regisztervizsgálattal.

Egy terhességi regisztervizsgálatban (az OTIS vizsgálatban) az élveszületett csecsemőknél a súlyos születési rendellenességek aránya 15/132 (11,4%) volt a legalább az első trimeszterben Cimziával kezelt nőknél, és 8/126 (6,3%) volt az ugyanilyen jelzett betegségben szenvedő, de Cimziával nem kezelt nőknél (relatív kockázat 1,85; 95%-os CI: 0,74-4,60). Hasonló összefüggés volt megfigyelhető, amikor a Cimziával kezelt nőket olyan nőkkel hasonlították össze, akik nem szenvedtek a Cimzia jóváhagyott indikációinak megfelelő betegségben (10/126 [7,9%] arány és relatív kockázat 1,65; 95%-os CI: 0,75-3,64). Nem azonosítottak major vagy minor születési rendellenességi mintázatot.

A Cimziával kezelt csoport és a két összehasonlító csoport között nem volt egyértelmű különbség a spontán abortusz, a súlyos vagy opportunist fertőzések, a kórházi kezelés, a nemkívánatos oltási reakciók tekintetében azoknál a gyermekeknél, akiket 5 éves korukig követtek. A Cimzia-karon nem jelentettek halvaszületést vagy terhességmegszakítást, míg a betegségnek nem kitett karon 2 halvaszületést és 3 terhességmegszakítást jelentettek. Az adatok értelmezését befolyásolhatják a vizsgálat módszertani korlátai, beleértve a kis mintaméretet és a nem randomizált elrendezést.

Egy, a terhesség alatt Cimzia-kezelésben részesülő 21 nő részvételével végzett klinikai vizsgálatban a certolizumab-pegol plazmakoncentrációja a nem terhes felnőtt betegeknél megfigyelt koncentrációtartományon belül volt (lásd 5.2 pont).

Egy klinikai vizsgálatban 16 nőt kezeltek certolizumab-pegollal (200 mg 2 hetente vagy 400 mg 4 hetente) a terhesség alatt. A 14 csecsemőnél a születéskor mért certolizumab-pegol plazmakoncentráció 13 mintában volt a kimutatási határ alatt (Below the Limit of Quantification, BLQ); egyetlen mintában volt 0,042 µg/ml, ahol a csecsemő/anya plazmakoncentráció aránya a születéskor 0,09% volt. A 4. és 8. héten az összes csecsemő plazmakoncentrációja a kimutatási határ alatt (BLQ) volt. Az alacsony certolizumab-pegol szintek klinikai jelentősége a csecsemők esetében nem ismert. Az élő vagy élő attenuált vakcinák (például BCG-vakcina) beadása előtt ajánlott legalább 5 hónapot várni az anya terhesség alatti utolsó Cimzia-dózis adását követően, kivéve, ha az oltás

előnye egyértelműen meghaladja az élő vagy élő attenuált vakcinák csecsemők részére történő beadásának elméleti kockázatát.

Állatkísérletes adatok

Rágcsáló, patkány elleni (anti-rat) TNF-alfa-t alkalmazó állatkísérletek nem bizonyítottak a fertilitásra vagy a magzatra gyakorolt káros hatásokat. Ezek a bizonyítékok azonban a humán reprodukciós toxicitásra vonatkozóan nem elégségesek (lásd 5.3 pont). TNF-alfa-gátló hatása miatt a terhesség alatt adott Cimzia befolyásolhatja az újszülöttnél a normális immunválaszt.

Nem-klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a certolizumab-pegol homológ Fab-fragmensének placentán történő átjutási szintje alacsony vagy elhanyagolható (nincs Fc régiója) (lásd 5.3 pont).

A Cimzia alkalmazása a terhesség alatt megfontolható az anyára és a gyermekre vonatkozó előny-kockázat arány figyelembevételével. Nincs szükség dózismódosításra.

Szoptatás

A Cimzia a szoptatás időszakában alkalmazható.

17, Cimziával kezelt szoptató nő bevonásával végzett klinikai vizsgálatban a plazma certolizumab-pegol tartalma minimális mértékben jutott át az anyatejbe. A 24 órás periódus alatt a csecsemőbe jutó mennyiséget az anyai certolizumab-pegol dózis 0,04–0,30 %-ának becsülték. Továbbá, mivel a certolizumab-pegol egy, a szájon át történő alkalmazást követően a gastrointestinalis traktusban lebomló fehérje, a szoptatott csecsemőben az abszolút biohasznosulása várhatóan rendkívül alacsony.

Termékenység

A spermiumok motilitására gyakorolt hatást, valamint csökkent spermiumszámra utaló tendenciát figyeltek meg hím rágcsálóknaál, anélkül, hogy ez a fertilitást érzékelhetően befolyásolta volna (lásd 5.3 pont).

A certolizumab-pegolnak az ondó minőségi paramétereire gyakorolt hatásának megállapítására végzett klinikai vizsgálatban 20 egészséges férfi vett részt, akik randomizálás után egyetlen szubkután 400 mg-os certolizumab-pegol adagot, illetve placebót kaptak. A 14 hetes utánkövetés folyamán nem észleltek az ondó minőségi paramétereire kifejtett, a certolizumab-pegol kezeléssel összefüggő hatást, placebóval összehasonlítva.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Cimzia kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Szédülés (többek között vertigo, látászavar és kimerültség) bekövetkezhet a Cimzia alkalmazását követően (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Rheumatoid arthritis

A Cimziát 4049 rheumatoid arthritisben szenvedő betegnél vizsgálták kontrollált, nyílt végű vizsgálatokban egészen 92 hónapon keresztül.

A placebokontrollos vizsgálatokban a Cimziát kapó betegek a placebo csoporthoz képest megközelítőleg négyszer hosszabb ideig voltak kitéve a gyógyszer hatásának. Ez az expozícióban jelentkező különbség elsődlegesen abból adódik, hogy a placebót kapó betegek nagyobb valószínűséggel hagyták abba idő előtt a kezelést. Ezen túlmenően az RA-I és RA-II vizsgálatokban kötelezően előírták a nem reagáló betegek kizárását a 16. héten, akiknek többsége placebót kapott.

A kontrollált klinikai vizsgálatok során a kezelést mellékhatások miatt felfüggeszteni kényszerülő betegek aránya 4,4% volt a Cimziával és 2,7% a placebóval kezelt betegeknél.

A leggyakoribb mellékhatások a „Fertőző betegségek és parazitafertőzések” szervrendszer osztályba tartoztak. Fertőző betegségekről és parazitafertőzésekről a Cimziát kapó betegek 14,4%-ánál és a placebóval kezelt betegek 8,0%-ánál, míg általános tünetekről, illetve az alkalmazás helyén fellépő reakciókról a Cimzia-kezelésben részesülők 8,8%-ánál, valamint a placebót szedő betegek 7,4%-ánál, a bőr és a bőr alatti szövet betegségeiről pedig a Cimziát kapó betegek 7,0%-nál és a placebóval kezelt betegek 2,4%-nál számoltak be.

Axiális spondyloarthritis

A Cimziát először 325, aktív axiális spondyloarthritisben (ideértve a spondylitis ankylopoeticát és a röntgennel nem igazolt axiális spondyloarthritist) szenvedő betegnél az AS001 klinikai vizsgálatban vizsgálták 4 éven át, amely egy 24 hetes placebokontrollos fázisból állt, amelyet egy 24 hetes dózis-vak periódus és egy 156 hetes nyílt kezelési periódus követett. A Cimziát ezt követően 317 röntgennel nem igazolt axiális spondyloarthritisben szenvedő betegnél tesztelték egy 52 hétig tartó placebokontrollos vizsgálatban (AS0006). A Cimziát vizsgálták axiális spondyloarthritisben szenvedő betegeknek is (ideértve a spondylitis ankylopoeticát és a röntgennel nem igazolt axiális spondyloarthritist) egy klinikai vizsgálatban legfeljebb 96 hétig, amely egy 48 hetes nyílt, bevezető fázisból állt (N=736), amelyet egy 48 hetes placebokontrollos fázis követett (N=313) tartós remisszióban lévő betegeknek (C-OPTIMISE). A Cimziát egy 96 hetes, nyílt elrendezésű vizsgálatban is tanulmányozták 89 olyan axiális spondyloarthritisben szenvedő beteg bevonásával, akiknek a kórtörténetében dokumentáltan szerepeltek anterior uveitises fellángolások. A betegek gyógyszerbiztonságossági profilja mind a 4 vizsgálatban összhangban volt a rheumatoid arthritisben szenvedő betegekével és a Cimziával szerzett korábbi tapasztalatokkal.

Arthritis psoriatica

A Cimziát 409, arthritis psoriaticában szenvedő betegnél a PsA001 klinikai vizsgálatban vizsgálták 4 éven át, amely egy 24 hetes placebokontrollos fázisból állt, amelyet egy 24 hetes dózis-vak periódus és egy 168 hetes nyílt kezelési periódus követett. A Cimziával kezelt, arthritis psoriaticában szenvedő betegek gyógyszerbiztonságossági profilja összhangban volt a rheumatoid arthritisben szenvedő betegekével és a Cimziával szerzett korábbi tapasztalatokkal.

Plakkos psoriasis

A Cimziát 1112, psoriasisban szenvedő betegnél, kontrollált és nyílt vizsgálat keretében 3 éven át követték. A III. fázisú programban a kezdeti és fenntartó időszakokat egy 96 hetes nyílt elrendezésű kezelési időszak követte (lásd 5.1 pont). A 2 hetente alkalmazott 400 mg Cimzia és a 2 hetente alkalmazott 200 mg Cimzia hosszú távú biztonságossági profilja általában hasonló volt a Cimziával szerzett korábbi tapasztalatokkal.

A 16 héten át tartó kontrollos klinikai vizsgálatok során azoknak a betegeknek az aránya, akiknél súlyos nemkívánatos eseményeket tapasztaltak, 3,5% volt a Cimzia esetében, illetve 3,7% a placebónál.

Azoknak a betegeknek az aránya, akik abbahagyták a kezelést a kontrollos klinikai vizsgálatok során tapasztalt nemkívánatos események miatt, 1,5% volt a Cimzia készítménnyel kezelt betegeknek, illetve 1,4% a placebóval kezelt betegeknek.

A 16 hét során jelentett leggyakoribb mellékhatások a Fertőző betegségek és parazitafertőzések szervrendszeri osztályokhoz tartoztak, amelyekről 6,1%-ban a Cimziát kapó betegeknek és 7%-ban a placebót kapó betegeknek számoltak be. Általános tüneteket és az alkalmazás helyén fellépő reakciókat a Cimziát kapó betegek 4,1%-ánál, illetve a placebót kapó betegek 2,3%-ánál jelentettek, valamint a bőr és a bőr alatti szövet betegségeiről és tüneteiről a Cimziát kapó betegek 3,5%-ánál, illetve a placebót kapó betegek 2,8%-ánál számoltak be.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az elsősorban a placebokontrollos klinikai vizsgálatok során tapasztalt, valamint a forgalomba hozatal után jelentkezett legalábbis valószínűleg a Cimzia-készítményhez köthető mellékhatások az alábbi 1. táblázatban kerültek felsorolásra gyakoriság és szervrendszeri osztály szerint. A gyakorisági

kategóriák a következők szerint kerülnek meghatározásra: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert gyakoriságú (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat A klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatások

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Gyakori	bakteriális fertőzések (beleértve az abscessust) vírusfertőzések (beleértve a herpes zostert, papilloma vírust, influenzát is)
	Nem gyakori	sepsis (ideértve a több szervet érintő működési elégtelenséget és a septicus sokkot is), tuberculosis (beleértve a miliaris, disszeminált és extrapulmonaris betegséget is), gombás fertőzések (beleértve az opportunistá fertőzéseket is)
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Nem gyakori	vérképzőrendszeri és nyirokrendszeri rosszindulatú betegségek (beleértve a lymphomát és a leukaemiát is), szolid szerv-tumороk, nem-melanoma jellegű bőrrák, precarcinomás léziók (beleértve az orális leukoplakiát, melanocytás nevust is), benignus tumorok és ciszták (ideértve a bőr papillomát is)
	Ritka	emésztőrendszeri tumorok, melanoma
	Nem ismert	Merkel-sejtes carcinoma*, Kaposi-sarcoma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	eosinophiliás betegségek, leukopenia (beleértve a neutropaeniát, lymphopaeniát is)
	Nem gyakori	anaemia, lymphadenopathia, thrombocytopaenia, thrombocytosis
	Ritka	pancytopaenia, splenomegalia, erythrocytosis, abnormalis fehérvérsejt morfológia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	vasculitisek, lupus erythematosus, gyógyszer-túlérzékenység (beleértve az anaphylaxiás shockot is), allergiás megbetegedések, autoantitest pozitívitás
	Ritka	angioneuroticus oedema, sarcoidosis, szérumbetegség, panniculitis (beleértve az erythema nodosumot is), a dermatomyositis tüneteinek romlása **
Endokrin betegségek és tünetek	Ritka	pajzsmirigy megbetegedések
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	elektrolit-egyensúly zavarok, dyslipidaemia, étvággal kapcsolatos rendellenességek, a testtömeg változásai
	Ritka	haemosiderosis
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	szorongás és hangulatváltozások (beleértve a társuló tüneteket is)
	Ritka	öngyilkossági kísérlet, delírium, mentális zavar
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	fejfájás (többek között migrén), érzékelési zavarok
	Nem gyakori	perifériás neuropathiák, szédülés, tremor
	Ritka	görcsroham, agyideggyulladás, koordináció- vagy egyensúlyzavar

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Mellékhatások
	Nem ismert	sclerosis multiplex*, Guillain-Barré szindróma*
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	látászavarok (beleértve a látásromlást is), szem- és szemhéj fájdalom, könnyelválasztási rendellenességek
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	tinnitus, vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	cardiomyopathiák (többek között szívelégtelenség), ischaemias coronariabetegségek, arrhythmiák (beleértve a pitvarfibrillációt is), palpitatiók
	Ritka	pericarditis, atrioventricularis blokk
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	hypertensio
	Nem gyakori	haemorrhagia vagy vérzés (bárhonnan eredő) hypercoagulatio (beleértve a thrombophlebitist, pulmonalis emboliát is), syncope, oedema (ideértve a perifériás, facialis oedemát is), ecchymosisok (beleértve a haematomát és petechiákat is)
	Ritka	cerebrovascularis történés, arteriosclerosis, Raynaud betegség, livedo reticularis, telangiectasia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem gyakori	asthma és a járulékos tünetek, pleuralis effusio és tünetei, légúti congestio és inflammatio, köhögés
	Ritka	interstitialis tüdőbetegség, pneumonitis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	nausea
	Nem gyakori	ascites, gastrointestinalis ulceratio és perforáció, gastrointestinalis traktus gyulladása (bárhonnan), stomatitis, dyspepsia, abdominalis distensio, oropharyngealis szárazság
	Ritka	odynophagia, hypermotilitás,
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	hepatitis (beleértve az emelkedett májenzim értékeket is)
	Nem gyakori	hepatopathia (beleértve a cirrhosist is), cholestasis, emelkedett vér bilirubinszint
	Ritka	cholelithiasis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	bőrkiütés
	Nem gyakori	alopecia, újonnan kialakuló vagy súlyosbodó psoriasis (beleértve a psoriasis pustulosa palmoplantarist is) és járulékos állapotok, dermatitis és ekcéma verejtékmirigy rendellenességek, bőrfekély, fényérzékenység, acne, a bőr elszíneződése, száraz bőr, köröm, körömágy betegségek
	Ritka	bőr exfoliatio és desquamatio, hólyagosodás, a haj textúrájának megváltozása, Stevens–Johnson-szindróma **, erythema multiforme, lichenoid reakciók
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	izombetegségek, a vér emelkedett kreatin-foszfokináz értékei

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Mellékhatások
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	vesekárosodás, vér a vizeletben, hólyag és húgycső tünetek
	Ritka	nephropathia (beleértve a nephritist is)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	a menstruációs ciklussal és az uterus vérzéses rendellenességei (beleértve az amenorrhéát is), az emlők betegségei
	Ritka	szexuális diszfunkció
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	pyrexia, fájdalom (bárhol jelentkező), asthenia, pruritus (bárhol jelentkező), az injekció beadásának helyén fellépő reakció
	Nem gyakori	hidegrázás, influenza-szerű megbetegedés, megváltozott hőérzékelés, éjszakai veritékezés, bőrpír
	Ritka	fistula (bárhol elhelyezkedő)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nem gyakori	a vér emelkedett alkalikus-foszfatázszintje, megnyúlt alvadási idő
	Ritka	emelkedett húgysavszint a vérben
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nem gyakori	bőrsérülések, meglassult sebgyógyulás

*Ezek a mellékhatások a TNF-antagonista gyógyszerosztályra vonatkoznak, a certolizumab-pegollal kapcsolatos incidenciát azonban nem ismert.

**Ezek a mellékhatások a TNF-antagonisták gyógyszerosztályával vannak összefüggésben.

A következőkben felsorolt, további mellékhatásokat egyéb indikációkban nem gyakran észlelték a Cimziával kapcsolatosan: gastrointestinalis stenosis és obstrukciók, általános fizikai állapotromlás, spontán abortusz és azoospermia.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések

A fertőzések új eseteinek előfordulási gyakorisága placebokontrollos rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatokban 1,03/betegév volt a Cimzia-kezelés alatt állóknál és 0,92/betegév a placebo-terápiában részesülő betegeknél. A fertőzések elsősorban felső légúti fertőzések, húgyúti fertőzések, alsó légúti fertőzések és herpes vírus fertőzések voltak (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A placebokontrollos, rheumatoid arthritisben végzett klinikai vizsgálatok során több esetben fordult elő új, súlyos fertőzés a Cimzia kezelési csoportban (0,07/betegév; minden dózisban), mint a placebónál (0,02/betegév). A leggyakoribb súlyos fertőzések között szerepelt a tüdőgyulladás és a tuberculosis. A súlyos fertőzések közé sorolhatók az invazív opportunisták fertőzések is (például pneumocystis, fungális eredetű oesophagitis, nocardiosis és disseminált herpes zoster). Nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy elnyújtott idejű expozíció mellett emelkedne a fertőzések kockázata (lásd 4.4 pont).

Psoriasisnál a placebokontrollos klinikai vizsgálatok során tapasztalt fertőzések új eseteinek előfordulási aránya 1,37 volt betegévenként a Cimzia-kezelésben részesült összes betegnél, illetve 1,59 betegévenként a placebóval kezelt betegeknél. A fertőzések elsősorban felső légúti fertőzések és a vírusfertőzések (beleértve a herpeszfertőzéseket is) tevődtek össze. A súlyos fertőzések előfordulása 0,02 volt betegévenként a Cimziával kezelt betegeknél. Nem számoltak be súlyos fertőzésről a placebóval kezelt betegeknél. Nincs bizonyíték a fertőzések fokozott kockázatára folytatódó expozíció mellett.

Malignitások és lymphoproliferatív megbetegedések

A 9277 betegévet képviselő, összesen 4049 beteg bevonásával végzett Cimzia RA klinikai vizsgálatokban, a bőr nem-melanoma elváltozásait nem számítva, 121 esetben figyelték meg

malignitás kialakulását, amelyekből 5 lymphoma volt. A rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatokban a lymphoma előfordulási gyakorisága 0,05/100 betegév, a melanomáé pedig 0,08/100 betegév volt a Cimziával kezelteknél (lásd 4.4 pont). A III. fázisú arthritis psoriatica klinikai vizsgálatban egy lymphomás esetet is megfigyeltek.

A nem-melanoma típusú bőrrák kivételével 11 malignus elváltozást figyeltek meg, beleértve 1 lymphoma esetet is, a Cimzia psoriasis klinikai vizsgálata során, amelyekben összesen 1112 beteget kezeltek, ami 2300 betegévet képvisel.

Autoimmunitás

Rheumatoid arthritisben végzett, kulcsfontosságú (pivótális) vizsgálatokban a kiinduláskor ANA negatív betegekből a Cimziával kezeltek közül 16,7%-nál alakult ki pozitív ANA-titer, összehasonlítva a placebocsoport 12,0%-ával. A kiinduláskor anti-dsDNS antitest negatív alanyok közül a Cimziával kezelteknél 2,2%-ban alakult ki pozitív anti-dsDNS antitest titer, összehasonlítva a placebocsoport alanyainál mért 1,0%-kal. Mindkét placebokontrollos, nyílt, nyomon követéses rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatban esetenként (nem gyakran) beszámoltak lupus-szerű szindróma előfordulásáról. Ritkán jelentették egyéb immunmediált állapotok kialakulását; a Cimziával való ok-okozati összefüggés azonban nem ismert. A hosszú távú Cimzia-kezelés autoimmun betegségek kialakulására gyakorolt hatása nem ismert.

Az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A placebokontrollos rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatokban a Cimziával kezelt betegek 5,8%-ánál alakult ki az alkalmazás helyén fellépő reakció, például erythema, viszketés, haematoma, fájdalom, duzzanat vagy véraláfutás, összehasonlítva a placebót kapó betegeknek tapasztalt 4,8%-kal. Az injekció beadásának helyén a Cimzia-kezelésben részesülő betegek 1,5%-ánál jelentkezett fájdalom, amelyek közül egyik sem tette szükségessé a kezelés felfüggesztését.

Kreatin-foszfokináz emelkedés

A kreatin-foszfokináz (CPK) emelkedésének gyakorisága általában magasabb volt az axSpA-ban szenvedő betegeknél, az RA populációval összehasonlítva. A gyakoriság mind a placebóval kezelt betegeknél (2,8% az axSpA, illetve 0,4% a RA populációban), mind a Cimziával kezelt betegeknél magasabb volt (4,7% az axSpA, illetve 0,8% a RA populációban). A CPK emelkedése az axSpA vizsgálatban általában enyhe vagy közepes mértékű, átmeneti jellegű és ismeretlen klinikai jelentőségű volt, és nem fordult elő olyan eset, amely a vizsgálatból való kivonáshoz vezetett volna.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Klinikai vizsgálatok során nem figyeltek meg dózislimitáló toxicitást. Többszörös, akár 800 mg-os szubkután, illetve 20 mg/ttkg intravénás dózisokat is alkalmaztak. Túlادagoláskor a beteg szoros monitorozása ajánlott a nemkívánatos reakciók, illetve mellékhatások tekintetében, valamint azonnali megfelelő tüneti kezelés elindítása szükséges.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunszuppresszánsok, tumornekrózis faktor alfa (TNF-alfa) inhibitorok, ATC-kód: L04AB05

Hatásmechanizmus

A Cimzia nagyfokú affinitással rendelkezik a humán TNF-alfa-hoz és 90 pM disszociációs konstanssal (KD) kötődik hozzá. A TNF-alfa a gyulladást előidéző egyik kulcs-citokinin, amely központi szerepet játszik a gyulladási folyamatban. A Cimzia szelektíven semlegesíti a TNF-alfa-t (4 ng/ml IC90 elegendő a humán TNF-alfa gátlásához, *in vitro* L929 rágszáló fibrosarcoma citotoxicitás vizsgálatban) de nem neutralizálja a lymphotoxin alfa-t (TNF-béta).

A Cimzia kimutatottan dózisfüggő módon semlegesíti a membránhoz kötött, oldható humán TNF-alfa-t. Monocyta és Cimzia együttes inkubációja a lipopoliszacharid (LPS)-indukálta TNF-alfa- és IL1-béta-termelés dózisfüggő gátlását eredményezte humán monocytákban.

A Cimzia nem tartalmazza a teljes antitestben normális körülmények között jelen lévő kristályosítható fragmentum (Fc) régiót, ezért *in vitro* nem fixálja a komplementet, illetve nem okoz antitestfüggő, sejtmediált citotoxicitást. Nem indukál apoptosist *in vitro* humán perifériás vérből vett monocytákban vagy lymphocytaiban, továbbá nem idéz elő neutrophil degranulációt. A Cimzia nem kötődik a reumatoid faktorhoz (RF, egy autoantitest, amely az IgG-k Fc régiójával lép kölcsönhatásba), nem képez immunkomplexekeket az RF-fel, és *in vitro* körülmények között nem kerül makrofág-mediált, RF-függő eliminációra.

Klinikai hatásosság

Rheumatoid arthritis

A Cimzia hatásosságát és biztonságosságát 2 randomizált, placebokontrollos, kettős vak klinikai vizsgálatban értékelték 18 éves, illetve ennél idősebb olyan betegeknek, akiknél az aktív rheumatoid arthritis diagnózisát az American College of Rheumatology (ACR) következő kritériumai szerint állították fel; RA-I (RAPID 1) és RA-II (RAPID 2). A betegek mindegyikének legalább 9 vagy ennél több ízülete volt duzzadt és érzékeny, továbbá a kiindulást megelőzően legalább 6 hónapja szenvedtek aktív RA-ben. A Cimziát mindkét vizsgálatban szubkután alkalmazták orálisan adagolt MTX-szel kombinálva, minimum 6 hónapig, stabil, 2 hónapon keresztül legalább heti 10 mg-os dózisokban. Az MTX-szel kívül egyéb DMARD és Cimzia kombinációjáról nincsenek tapasztalatok.

A Cimzia hatásosságát és biztonságosságát randomizált, placebokontrollos, kettős vak klinikai vizsgálatban (C-EARLY) értékelték DMARD-naív, aktív RA-ban szenvedő felnőtt betegeknek. A C-EARLY vizsgálatban olyan 18 éves, illetve ennél idősebb betegek vettek részt, akiknek legalább 4 vagy ennél több ízülete volt duzzadt és érzékeny, és akiknél egy éven belül közepesen súlyos vagy súlyos, aktív és progresszív RA-t diagnosztizáltak (a 2010-es ACR / European League Against Rheumatism (EULAR) besorolási kritériumai alapján). A vizsgálat kezdetén a betegek diagnózisától eltelt idő átlagosan 2,9 hónap volt, és a betegek DMARD-naívak voltak (beleértve a MTX-et is). Mind a Cimziával, mind pedig a placebóval kezelt csoportban a 0. héten MTX adagolását kezdték el (heti 10 mg-os dózisban), amit a 8. hétig fokozatosan emeltek a maximális tolerálható dózis eléréséig (a megengedett minimális dózis: 15 mg/hét, a megengedett maximális dózis: 25 mg/hét volt), és ezt az adagot a vizsgálat során végig fenntartották (a MTX átlagos dózisa a 8. hét után a placebo esetében 22,3 mg, a Cimzia-csoportban pedig 21,2 mg volt).

2. táblázat A klinikai vizsgálat ismertetése

Vizsgálat száma	Betegszám	Aktív adagolási séma	A vizsgálat céljai
RA-I (52 hét)	982	400 mg (a 0.,2.,4. héten) MTX-szel 200 mg vagy 400 mg kéthetente MTX-szel	A kezelés értékelése jelek és tünetek tekintetében, továbbá a strukturális károsodás megakadályozása. Közös elsődleges végpontok: ACR 20 a 24. héten és a kiinduláshoz képest az mTSS változása az 52. héten
RA-II (24 hét)	619	400 mg (a 0.,2.,4. héten) MTX-szel 200 mg vagy 400 mg kéthetente MTX-szel	A kezelés értékelése jelek és tünetek tekintetében továbbá a strukturális károsodás megakadályozása. Elsődleges végpont: ACR 20 a 24. héten.
C-EARLY (52 hét)	879	400 mg (a 0.,2.,4. héten) MTX-szel 200 mg kéthetente MTX-szel	A kezelés értékelése a panaszok és tünetek tekintetében, továbbá a strukturális károsodás megakadályozása a DMARD-naív betegeknél. Elsődleges végpont: tartós remisszióban* levő betegek aránya az 52. héten.

mTSS: módosított összes Sharp pontszám (modified Total Sharp Score)

*A tartós remisszió definíciója az 52. héten: a DAS28[ESR] < 2,6 mind a 40., mind az 52. héten.

Panaszok és tünetek

Az RA-I és RA-II klinikai vizsgálat eredményei a 3. táblázatban láthatók. Mindkét vizsgálatban már az első, illetve a második héttől kezdődően statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányú ACR 20 és ACR 50 válasz volt elérhető a placebohoz képest. Ezek a terápiás válaszok végig fennmaradtak az 52 (RA-I), illetve a 24 hét során (RA-II). Az RA-I-ben kezdetben aktív kezelésre randomizált 783 beteg közül 508 fejezte be az 52 hetes placebokontrollos kezelést és lépett be a nyílt végű kiterjesztett vizsgálatba. Közülük 427 fejezte be a 2 éves, nyílt végű további vizsgálatot, náluk összesen 148 héten át tartott a Cimzia expozíció. A megfigyelt ACR 20 válaszarány ebben az időpontban 91% volt. A DAS28 (ESR) kiinduláshoz mért csökkenése (RA-I) ugyancsak szignifikánsan magasabb ($p < 0,001$) volt az 52. héten (RA-I), illetve a 24. héten (RA-II) a placebóval összehasonlítva és végig fennmaradt a RA-I nyílt végű, kiterjesztett vizsgálatának két éve alatt.

3. táblázat ACR válaszok az RA-I és RA-II klinikai vizsgálatokban

	RA-I vizsgálat Metotrexáttal kombinálva (24 és 52 hét)		RA-II vizsgálat Metotrexáttal kombinálva (24 hét)	
Válasz	Placebo + MTX N = 199	Cimzia 200 mg + MTX kéthetente N = 393	Placebo + MTX N = 127	Cimzia 200 mg + MTX kéthetente N = 246
ACR 20				
24. hét	14%	59%**	9%	57%**
52. hét	13%	53%**	N/A	N/A
ACR 50				
24. hét	8%	37%**	3%	33%**
52. hét	8%	38%**	N/A	N/A
ACR 70				
24. hét	3%	21%**	1%	16%*
52. hét	4%	21%**	N/A	N/A
Jelentős klinikai válasz ^a	1%	13%**		

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

^a A jelentős klinikai válasz definíciója: ACR 70 válasz elérése minden értékeléskor, folyamatosan, 6 hónapon keresztül.

A kezelések összehasonlításakor Wald p-értékekre hivatkoztak, melyeket a kezelésre és régiókra vonatkozó tényezőkön alapuló logisztikai regresszió alkalmazásával állapítottak meg.

A százalékos válaszarány az adatokat szolgáltatató egyének számán (n) alapszik, addig a végpontig vagy időpontig, amely N-től eltérő lehet.

A C-EARLY vizsgálat teljesítette az elsődleges és a kulcsfontosságú másodlagos végpontjait. A vizsgálat legfontosabb eredményeit a 4. táblázat mutatja be.

4. táblázat: C-EARLY vizsgálat: a tartós remisszióban levő és a tartósan alacsony betegségaktivitású betegek százalékos aránya az 52. héten

Válasz	Placebo+MTX N = 213	Cimzia 200 mg + MTX N = 655
Tartós remisszió* (DAS28(ESR) < 2,6 mind a 40., mind az 52. héten)	15,0%	28,9%**
Tartósan alacsony betegségaktivitás (DAS28(ESR) ≤ 3,2 mind a 40., mind az 52. héten)	28,6%	43,8%**

*A C-EARLY vizsgálat elsődleges végpontja (az 52. hétig)

Teljes elemzett halmaz, a hiányzó adatok esetében a non-responder imputálás módszert alkalmazták.

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

A p-értéket egy logisztikus regressziós modellel becsülték, a kezelésre, a régióra és a vizsgálat kezdetén az RA diagnózisa óta eltelt időre (≤ 4 hónap vs > 4 hónap) vonatkozó faktorokkal.

A Cimzia+MTX csoport betegeinél már a 2. héten a DAS28 (ESR) kiindulási értékéhez viszonyított, nagyobb mértékű csökkenését figyelték meg, mint a placebo+MTX csoport esetében, és ez folytatódott az 52. hétig ($p < 0,001$ minden viziten). A remisszió (DAS28(ESR) < 2,6), az alacsony betegségaktivitási (Low Disease Activity) állapot (DAS28(ESR) ≤ 3,2), az ACR50 és az ACR70 vizitenkénti értékelése azt igazolta, hogy a Cimzia+MTX kezelés gyorsabb és nagyobb válaszokat eredményezett, mint a placebo+MTX kezelés. Ezek az eredmények fennmaradtak a DMARD-naív betegek 52 hetes kezelése folyamán.

Röntgennel igazolt válasz

Az RA-I-ben az ízületi struktúra-károsodását az 52. héten röntgennel igazolt módszerekkel mérték és az mTSS, illetve komponenseinek változásával, az eróziós pontszámmal, továbbá az ízületi rés

szüksületi (JSN) pontszámmal fejezték ki, és hasonlították össze a kiindulási értékekkel. A Cimziát kapó betegek, a placebóval kezeltékhez képest szignifikánsan kisebb mértékű, röntgennel igazolt progressziót mutattak a 24., illetve 52. héten (lásd a 5. táblázat). A placebocsoportban a betegek 52%-ánál nem következett be röntgennel igazolt progresszió ($mTSS \leq 0,0$) az 52. héten, szemben a Cimzia 200 mg-ot kapó kezelési csoport 69%-os arányával.

5. táblázat Az RA-I 12 hónapja alatt bekövetkezett változások

	Placebo + MTX N = 199 Átlag (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 393 Átlag (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Átlagos különbség
mTSS			
52. hét	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Eróziós pontszám			
52. hét	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
JSN pontszám			
52. hét	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

a p-értékek 0,001-nél kisebbek voltak mind az mTSS-re, mind az erózióra vonatkozóan és $\leq 0,01$ mindkét időpontban a JSN pontszám esetében. Minden egyes mérésben egy variancia-kovariancia-elemzést (ANCOVA) csatoltak a kiinduláshoz képest rangsorolt változásokhoz, amelyekben tényezőként a régió és a kezelés szerepelt, illetve a kiindulási besorolás, mint kovariáns.

Az RA-I-ben kezdetben aktív kezelésre randomizált 783 beteg közül 508 fejezte be az 52 hetes placebokontrollos kezelést és lépett be a nyílt végű kiterjesztett vizsgálatba.

A strukturális károsodás progressziójának tartós gátlását igazolták a fenti betegek 449 fős alcsoportjában, akik legalább 2 évig folytatták a Cimzia-kezelést (RA-I, illetve nyílt végű kiterjesztett vizsgálat) és értékelhető adatokat szolgáltatottak a két éves periódus végén.

A C-EARLY vizsgálatban a Cimzia+ MTX kezelés – összehasonlítva a placebo+MTX-tal – gátolta a röntgennel igazolt progressziót az 52. héten (lásd 6. táblázat). A placebo+MTX csoport betegeinek 49,7%-ánál nem tapasztaltak röntgennel igazolt progressziót az 52. héten (változás az mTSS-ben: $\leq 0,5$), szemben a Cimzia+MTX csoport 70,3%-ával ($p < 0,001$).

6. táblázat Röntgennel igazolt változás az 52. héten a C-EARLY vizsgálatban

	Placebo +MTX N = 163 Átlag (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Átlag (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo +MTX Különbség*
mTSS			
52. hét	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005; -0,500)
Eróziós pontszám			
52. hét	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508; -0,366)
JSN pontszám			
52. hét	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000; 0,000)

Röntgennel igazolt halmaz, lineáris extrapolációval.

*A változás Hodges-Lehmann-féle pontbecslése és 95%-os aszimptotikus konfidencia intervallum (Moses).

**Cimzia+MTX vs placebo+MTX $p < 0,001$. A p-értéket egy ANCOVA modellel becsülték, figyelembe véve a kezelést, a régió és a vizsgálat kezdetén az RA diagnózisa óta eltelt idő rangsorát (≤ 4 hónap vs > 4 hónap) mint faktorokat és a kiindulási rangsort mint kovariánst.

Fizikai funkcióban mérhető válasz és az egészséggel kapcsolatos eredmények

Az RA-I és RA-II során a Cimzia-kezelésben részesülő betegek, a placebóval összevetve, az Egészségi Állapot Kiértékelő Kérdőív Rokkantsági Index (Health Assessment Questionnaire – Disability Index [HAQ-DI]) és a fáradtságot (kimerültséget) jelző Kimerültség Értékesítő Skála (Fatigue Assessment Scale [FAS]) alapján jelentős javulásról számoltak be a fizikai funkciók terén az első héttől kezdődően, egészen a vizsgálatok befejezéséig. A Cimziával kezelt betegek a placebóhoz

képeket mindkét vizsgálatban szignifikánsan nagyobb mértékű javulást jeleztek az SF-36 kérdőív Fizikai és Mentális Komponens Összesítőjében (Physical and Mental Component Summary), továbbá minden terület pontszámai alapján. A fizikai funkciókban, illetve az egészséggel kapcsolatos életminőségben (HRQoL) bekövetkezett javulások további 2 évig fennmaradtak az RA-I kiterjesztett, nyílt végű vizsgálatában. A placebo-terápiában részesülőkhöz képest a Cimziával kezelt betegek statisztikailag szignifikáns javulásról számoltak be a Munka Termelékenységének Felmérése során.

A C-EARLY vizsgálatban a Cimzia+MTX-tal kezelt betegek az 52. héten a fájdalom jelentős javulásáról számoltak be az arthritises fájdalom beteg által történő értékelése (Patient Assessment of Arthritis Pain - PAAP) alapján: - 48,5 vs - 44,5 (a legkisebb négyzetek módszere szerinti átlag) ($p < 0,05$).

DoseFlex klinikai vizsgálat:

A Cimzia kétféle adagolásának (kéthetenként 200 mg és négyhetenként 400 mg) hatásosságát és biztonságosságát placebóval összehasonlítva értékelték egy 18 hetes, nyílt, bevezető („run-in”) fázisban és egy 16 hetes, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban, melyben olyan, ACR kritériumok alapján diagnosztizált, aktív rheumatoid arthritisben szenvedő betegek vettek részt, akik MTX-ra nem megfelelően reagáltak.

A betegek a vizsgálat kezdeti, nyílt periódusában a 0., a 2. és a 4. héten 400 mg Cimzia telítő dózist, majd kéthetenként 200 mg Cimziát kaptak. A 16. héten respondernek bizonyuló (ACR 20 választ elérő) betegeket a 18. héten randomizálták kéthetenként 200 mg Cimziára, négyhetenként 400 mg Cimziára, illetve placebóra, MTX-tal kombinálva további 16 héten át (a teljes vizsgálati időtartam: 34 hét). Az aktív bevezető („run-in”) periódust követően ez a 3 csoport jól kiegyensúlyozott volt a klinikai válasz tekintetében (ACR 20: 83-84% a 18. héten).

A vizsgálat elsődleges végpontja az ACR 20 respondernek aránya volt a 34. héten. A 34. heti eredményeket az 7. táblázat mutatja be. A 34. héten mindkét Cimzia adagolás tartós klinikai választ és a placebóval összehasonlítva statisztikailag szignifikáns különbséget mutatott. Az ACR 20 végpontot mind a kéthetenként adott 200 mg, mind a négyhetenként adott 400 mg Cimzia esetében elérték.

7. táblázat A 34. heti ACR válasz a DoseFlex klinikai vizsgálatban

Kezelés a 0-16. hét között	400 mg Cimzia + MTX a 0., a 2. és a 4. héten, majd 200 mg Cimzia + MTX kéthetenként		
Randomizált, kettős vak kezelés a 18-34. hét között	Placebo + MTX N = 69	200 mg Cimzia + MTX kéthetenként N = 70	400 mg Cimzia + MTX négyhetenként N = 69
ACR 20 p-érték*	45% N/A	67% 0,009	65% 0,017
ACR 50 p-érték*	30% N/A	50% 0,020	52% 0,010
ACR 70 p-érték*	16% N/A	30% 0,052	38% 0,005

N/A = nem alkalmazható

* A Cimzia 200 mg vs. placebo és a Cimzia 400 mg vs. placebo összehasonlítások Wald p-értékeit egy logisztikai regressziós modellel becsülték, kezelésre vonatkozó faktorokkal.

Axiális spondyloarthritis (röntgennel nem igazolt axiális spondyloarthritis és spondylitis ankylopoetica alpopulációk)

AS001

A Cimzia hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban (AS001) értékelték 325, legalább 18 éves olyan betegnél, aki az Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) axiális spondyloarthritisre vonatkozó besorolási feltételei szerint legalább 3 hónapja szenved felnőttkori, aktív axiális spondyloarthritisben. A teljes axiális spondyloarthritisben szenvedő populáció alcsoportokat foglalt

magában, a röntgennel igazolt spondylitis ankylopoeticat (AS) (más néven röntgennel igazolt axiális spondyloarthritis), illetve azt, amelyben nem volt röntgennel igazolt axiális spondyloarthritis, [nr-axSpA]). A betegeknek a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 -es értéke, a gerincfájdalomnak a 0-tól 10-ig terjedő Numerical Rating Scale (NRS) skálán mért ≥ 4 -es értéke szerint, valamint a megemelkedett CRP vagy a Mágneses Rezonancia Képalkotással (MR) frissen igazolt sacroileitis alapján betegségük aktív volt. A betegek nem tolerálták vagy nem megfelelően reagáltak legalább egy NSAID-re. Összesen a betegek 16%-a részesült korábban TNF-gátló kezelésben. A betegeket a Cimzia 400 mg-os telítő dózisával vagy placebóval kezelték a 0., 2. és 4. héten (mindkét kezelés esetében), majd kéthetenként adott 200 mg Cimziával, vagy négyhetenként adott 400 mg Cimziával, illetve placebóval folytatták a kezelést. A betegek 87,7%-a egyidejűleg NSAID-t kapott. Az elsődleges hatásossági végpont a 12. héten mért ASAS20 válaszarány volt.

A vizsgálat 24 hetes kettős vak, placebokontrollos kezelési priódusát egy 24 hetes dózis-vak kezelési priódus és egy 156 hetes nyílt kezelési priódus követte. A vizsgálat maximális időtartama 204 hét volt. Az összes beteg Cimzia-kezelésben részesült mind a dózis-vak, mind a nyílt követési priódusban. Összesen 199 beteg (a randomizált betegek 61,2%-a) vett részt a vizsgálatban a 204. hétig.

Legfontosabb hatásossági eredmények

Az AS001 klinikai vizsgálat 12. hetében a kéthetenként 200 mg Cimziával kezelt betegek 58%-a és a négyhetenként 400 mg Cimziával kezelt betegek 64%-a érte el az ASAS20 választ, összehasonlítva a placebóval kezelt betegek 38%-ával ($p < 0,01$). A teljes populációban az ASAS20 reszponderek százalékos aránya az 1. héttől a 24. hétig minden viziten ($p \leq 0,001$ valamennyi viziten) klinikai szempontból releváns és szignifikánsan magasabb volt a kéthetenként 200 mg Cimziával és a négyhetenként 400 mg Cimziával kezelt csoportban, a placebocsoporthoz képest. A 12. és a 24. héten az ASAS40 reszponderek aránya magasabb volt a Cimziával kezelt csoportban, a placebóval összehasonlítva.

Hasonló eredményeket kaptak mind a spondylitis ankylopoeticás, mind a röntgennel nem igazolt axiális spondyloarthritis alcsoportokban. A nőbetegek ASAS20 válasza statisztikailag nem különbözött szignifikánsan a placebótól a 12. heti időpontig, csak azt követően.

Az ASAS 5/6, a Részleges Remisszió és a BASDAI-50 esetében statisztikailag szignifikáns javulást tapasztaltak a 12. és a 24. héten, és ez mind a teljes populációban, mind az alcsoportokban a 48. hétig fennmaradt. Az AS001 klinikai vizsgálat legfontosabb hatásossági eredményeit az 8. táblázat mutatja be. Azoknál a betegeknél, akik bennmaradtak a vizsgálatban, az összes legfontosabb hatásossági eredményt fent említett javulása megmaradt a 204. hétig, minden bevont betegnél és az alcsoportokban is.

8. táblázat Az AS001 klinikai vizsgálat legfontosabb hatásossági eredményei (a betegek százalékában)

Paraméterek	Spondylitis ankylopoetica (AS)		Röntgennel nem igazolt axiális spondyloarthritis		Axiális spondyloarthritis teljes populáció	
	Placebo N = 57	Cimzia, összes adagolási típus ^(a) N = 121	Placebo N = 50	Cimzia, összes adagolási típus ^(a) N = 97	Placebo N = 107	Cimzia, összes adagolási típus ^(a) N = 218
ASAS20^(b,c)						
12. hét	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
24. hét	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40^(c,d)						
12. hét	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
24. hét	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(c,d)						
12. hét	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
24. hét	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Részleges remisszió^(c,d)						
12. hét	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
24. hét	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI 50^(c,d)						
12. hét	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
24. hét	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

^(a) Cimzia összes adagolási típus = 400 mg telítő dózissal történő kezelés a 0., 2. és 4. héten, majd kéthetenként 200 mg Cimzia, illetve négyhetenként 400 mg Cimzia adagolás a 0., 2. és 4. héten 400 mg telítő dózissal történő kezelés után

^(b) Az eredmények a randomizált halmazból származnak

^(c) A kezelések összehasonlításakor a Wald p-értékekre hivatkoztak, logisztikai regressziót alkalmazva, a kezelésre és a régióra vonatkozó faktorokkal.

^(d) Teljes elemzett halmaz

NA = Nem áll rendelkezésre

*p ≤ 0,05, Cimzia placebóval összehasonlítva

**p < 0,001, Cimzia placebóval összehasonlítva

A gerinc mozgékonyága

A gerinc mozgékonyágát kettős vak placebokontrollos periódusban a BASMI segítségével állapították meg több időpontban, a kiinduláskor, a 12. héten és a 24. héten. A Cimziával kezelt betegeknek a kiindulást követő minden vizit alkalmával klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns különbséget mutattak ki a placebóval kezeltékhez képest. Az nr-axSpA alcsoportban tendenciózusan nagyobb volt a különbség a placebóhoz képest, mint az AS alcsoportban, ami valószínűleg annak tulajdonítható, hogy az nr-axSpA betegeknek kevesebb a krónikus szerkezeti károsodás.

A BASMI lineáris pontszám 24. hétre elért javulása a 204. hétig fennmaradt azoknál a betegeknek akik a vizsgálatban maradtak.

Fizikai funkcióban mérhető válasz és az egészséggel kapcsolatos eredmények

Az AS001 klinikai vizsgálatban a Cimziával kezelt betegek a BASFI skálával mért fizikai funkció és az Összesített és Éjszakai Hátfájás NRS („Total and Nocturnal Back Pain NRS”) skálával megállapított fájdalom szignifikáns javulásáról számoltak be, a placebóval összehasonlítva. A Cimziával kezelt betegek a BASDAI-fáradtság skálával mért fáradtság és a spondylitis ankylopoetica QoL (ASQoL), valamint az SF-36 kérdőív Fizikai és Mentális Komponens Összesítője és valamennyi terület pontszámai alapján megállapított, az egészséggel kapcsolatos életminőség szignifikáns javulásáról számoltak be a placebóhoz képest. A placebóval összehasonlítva a Cimziával

kezelt betegek szignifikáns javulásról számoltak be az axiális spondyloarthritisrel összefüggő munkahelyi és otthoni tevékenységek hatékonysága tekintetében, a Munka Termelékenységi Felmérés adatai szerint. Ezek a javulások a 48. hétig fennmaradtak. Azoknál a betegeknél, akik bennmaradtak a vizsgálatban, az összes fent említett eredmény javulása nagyrészt megmaradt a 204. hétig.

Gyulladásgátlás vizsgálata Mágneses Rezonancia Képkalkotással (MR)

A gyulladás tüneteit egy 153 beteg részvételével végzett, képkalkotó alvizsgálatban MR-rel állapították meg a 12. héten, és a kiindulási értékhez képest tapasztalt változást a sacroiliacalis ízületek esetében az SPARCC („Spondyloarthritis Research Consortium of Canada” - Kanadai Spondyloarthritis Kutató Konzorcium) pontszámmal, a gerincoszlop tekintetében pedig az ASSpiMR-a pontszám Berlin-módszer szerinti módosításával fejezték ki. A Cimziával kezelt betegeknél (minden adagolási csoportban) a gyulladásos tünetek szignifikáns gátlását figyelték meg a 12. héten mind a sacroiliacalis ízületek, mind a gerincoszlop esetében, a teljes axiális spondyloarthritis populációban éppúgy, mint a spondylitis ankylopoeticás és a röntgennel nem igazolt axiális spondyloarthritis alcsoportokban. A vizsgálatban maradt betegek közül azoknál, akiknél mind a kiindulási, mind a 204. heti értékek rendelkezésre állnak, a gyulladásos tünetek gátlása mind a sacroiliacalis ízületekben ($n = 72$), mind a gerincoszlopban ($n = 82$) a 204. hétig nagyrészt fennmaradt a teljes axiális spondyloarthritis populációban, valamint az AS és az nr-axSpA alcsoportban egyaránt.

C-OPTIMISE

Tartós remisszióban lévő felnőtt betegeknél (18–45 év) a dóziscsökkentés és kezelés-megvonás hatásosságát és biztonságosságát értékelték a következők fennállása esetén: korai, aktív axSpA (kevesebb mint 5 éve fennálló tünetek), $\geq 2,1$ ASDAS-pontszám (és hasonló, betegséggel kapcsolatos beválasztási kritériumok, mint az AS001 vizsgálatban), valamint olyan betegek esetén, akik nem megfelelően reagáltak legalább 2 NSAID-ra, NSAID- intolerancia vagy ellenjavallat állt fenn. A betegek a széles AxSpA populációt lefedték (AS és nr-axSpA alcsoportok), és beválasztották őket egy nyílt, bevezető, 48 hetes periódusba (A rész), amelynek során a 0., 2. és 4. héten 3 Cimzia 400 mg telítő dózist kaptak, majd 2 hetente 200 mg Cimzia dózist a 6. héttől a 46. hétig.

Azokat a betegeket, akik tartós remissziót értek el (definíció szerint inaktív volt a betegségük [ASDAS $<1,3$] legalább 12 héten át), és a 48. héten tartós remisszióban voltak, randomizálták a B részbe, és vagy 200 mg Cimziát kaptak 2 hetente ($N=104$), vagy 200 mg Cimziát 4 hetente (dóziscsökkentés, $N=105$), vagy placebót (kezelés-megvonás, $N=104$) 48 hétig.

Az elsődleges hatásossági változó azon betegek százalékos aránya volt, akik nem tapasztaltak fellángolást a B rész során.

Azok a betegek, akik fellángolást tapasztaltak a B rész során, azaz az ASDAS-pontszámuk $\geq 2,1$ volt 2 egymást követő viziten, vagy az ASDAS-pontszámuk $\geq 3,5$ volt bármelyik viziten a B rész során, 200 mg Cimzia mentőkezelést kaptak 2 hetente legalább 12 héten át (placebóval kezelt betegek esetén 400 mg Cimzia telítő dózissal a 0., 2. és 4. héten).

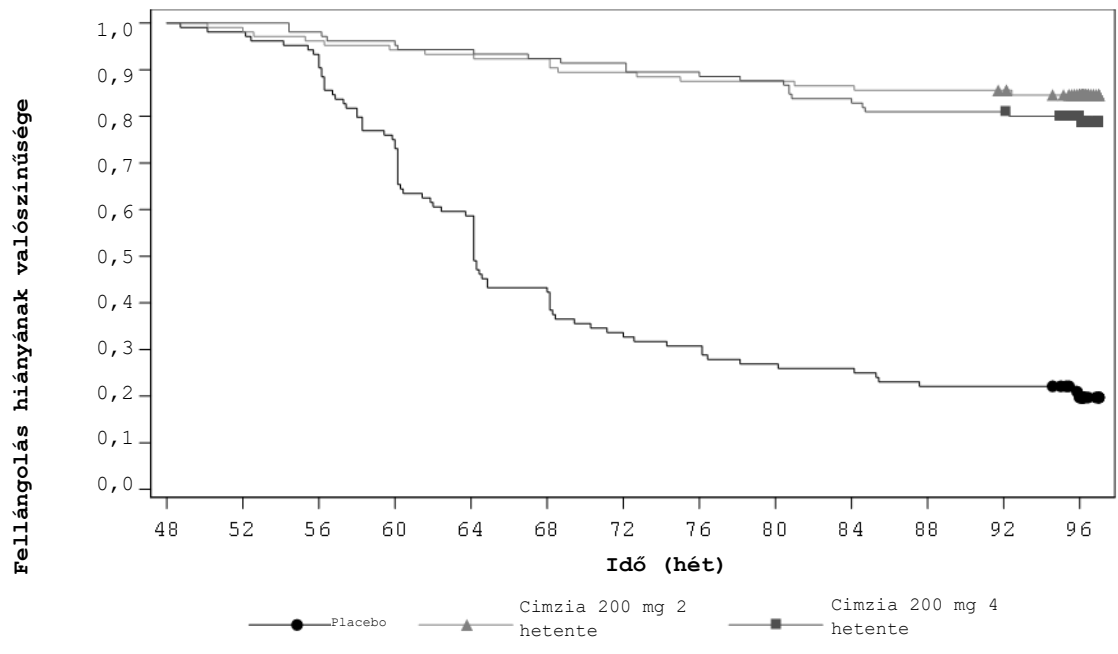
Klinikai válasz

A tartós remissziót elérő betegek százalékos aránya a 48. héten az A részben 43,9% volt a teljes axSpA populációra nézve, és hasonló volt az nr-axSpA (45,3%) és AS (42,8%) alpopulációkban is.

A B részbe randomizált betegek között ($N=313$) a betegek statisztikailag szignifikánsan ($p < 0,001$, NRI) nagyobb része nem tapasztalt fellángolást folyamatos 200 mg-os Cimzia-kezeléssel 2 hetente (83,7%) vagy 200 mg-os Cimzia-kezeléssel 4 hetente (79,0%) a kezelés-megvonáshoz viszonyítva (20,2%).

A fellángolásig eltelt idő különbsége a kezelés-megvonási csoport és bármelyik Cimzia-kezelési csoport között statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$ minden összehasonlítás esetén) és klinikailag jelentős volt. A placebocsoportban a fellángolások körülbelül 8 héttel a Cimzia megvonását követően kezdődtek, a fellángolások többsége a kezelés-megvonást követő 24 héten belül alakult ki (1. ábra).

1. ábra: A fellángolásig eltelt idő Kaplan-Meier-görbéje



Nem reagáló imputációt (NRI) alkalmaztak: az eredmények a randomizált beállításhoz vonatkoznak.

Megjegyzés: A fellángolásig eltelt idő a randomizáció dátumától a fellángolás dátumáig eltelt idő. Azon vizsgálati résztvevők esetén, akiknél nem alakult ki fellángolás, a fellángolási időt a 96. heti vizitkor cenzúrázták.

A Kaplan-Meier-grafikont a 97. hétig ábrázolták, amikor a résztvevők <5%-a még mindig a vizsgálatban maradt.

A B rész eredményei a 9. táblázatban találhatók.

9. táblázat: Klinikai válasz fennmaradása a B részben a 96. héten

Végpontok	Placebo (kezelés- megvonás) N=104	CIMZIA 200 mg 2 hetente N=104	CIMZIA 200 mg 4 hetente N=105
ASDAS-MI, n (%)¹			
B rész kiinduláskor (48. hét)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
96. hét	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
B rész kiinduláskor (48. hét)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
96. hét	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
BASDAI-pontszám változása a B rész kiindulásától (48. hét), LS- átlag (SE)²			
96. hét	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
ASDAS-pontszám változása a B rész kiindulásától (48. hét), LS- átlag (SE)²			
96. hét	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Nem reagáló imputációt (NRI) alkalmaztak: az eredmények a randomizált beállításhoz vonatkoznak.

² Az ismételt mérések kevert modell (MMRM) alkalmazták: az eredmények a randomizált beállításhoz vonatkoznak.

ASDAS-MI= spondylitis ankylopoetica betegségaktivitási pontszám - jelentős javulás; ASAS= Nemzetközi Spondyloarthritis Társaság értékelése; ASAS40= ASAS 40%-os válaszkritérium, SE= standard hiba.

Megjegyzés: az ASDAS jelentős javulása definíció szerint a kiinduláshoz képest $\geq 2,0$ pontszámmal való csökkenés.

Gyulladásgátlás vizsgálata Mágneses Rezonancia vizsgálattal (MR) értékelve

A B részben a gyulladás objektív tüneteit MR eljárással vizsgálták a 48. héten és a 96. héten, és a kiindulási értékhez képest tapasztalt változást az SIJ SPARCC és az ASspiMR-a pontszám Berlin-módszer szerinti módosításával fejezték ki. Azoknál a betegeknek, akik a 48. héten tartós remisszióban voltak, nem volt, vagy nagyon alacsony szintű volt a gyulladás, és a gyulladásban nem volt megfigyelhető érdemi fokozódás a 96. héten, függetlenül a kezelési csoporttól.

Fellángolást tapasztaló betegek ismételt kezelése

A B részben a placebóval kezelt betegek 70%-a (73/104), a 200 mg Cimziával 4 hetente kezelt betegek 14%-a (15/105) és a 200 mg Cimziával 2 hetente kezelt betegek 6,7%-a (7/104) tapasztalt fellángolást, így őket ezt követően 200 mg Cimziával kezelték 2 hetente.

Azon 15 beteg, akik 4 hetente 200 mg Cimzia-kezelésben részesültek, és fellángolást tapasztaltak, mindannyian befejezték a 12 hétig tartó Cimzia mentőkezelést, és voltak elérhető ASDAS-adataik, illetve közülük 12-nek (80%) az ASDAS-értéke alacsony betegségaktivitásra vagy inaktív betegségre utalt (azaz az összes ASDAS $< 2,1$) a nyílt vizsgálat újrakezdését követő 12 hét elteltével.

A kezelésmegvonásba sorolt csoport 73 betege közül, akinél fellángolás alakult ki, 71 beteg fejezte be a 12 hetes Cimzia-mentőkezelést, és voltak elérhető ASDAS-adataik, illetve közülük 64-nek (90%) az ASDAS-értéke alacsony betegségaktivitásra vagy inaktív betegségre utalt (azaz az összes ASDAS $< 2,1$) a nyílt vizsgálat újrakezdését követő 12 hét elteltével.

A C-OPTIMISE vizsgálat eredményei alapján tartós remisszióban lévő betegeknek megfontolható a dóziscsökkentés egy év Cimzia-kezelést követően (lásd 4.2 pont). A Cimzia-kezelés megvonása magasabb fellángolási kockázatot jelent.

Röntgennel nem igazolt axiális spondyloarthritis (nr-axSpA)

A Cimzia hatásosságát és biztonságosságát egy 52 hetes, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (AS0006) értékelték 317 olyan ≥ 18 éves betegnél, akik legalább 12 hónapja szenvedtek felnőttkori axiális spondyloarthritisben és hátfájásban. A betegeknek meg kellett felelniük az nr-axSpA ASAS kritériumoknak (nem tartozott ide a családi kórtörténet és a NSAID-okra történő jó reagálás), valamint a gyulladás objektív jeleit kellett mutatniuk, amit a C-reaktív proteinszint (CRP) normál értékének felső határát meghaladó szint jelzett, és/vagy az MR vizsgálatuk sacroileitist igazolt, ami gyulladásos megbetegedésre utal [pozitív CRP ($> \text{ULN}$) és/vagy pozitív MR], de a sacroiliacalis ízületek strukturális károsodásának egyértelmű röntgen bizonyítéka nélkül. A betegeknek a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 -es értéke és a gerincfájdalomnak a 0-tól 10-ig terjedő Numerical Rating Scale (NRS) skálán mért ≥ 4 -es értéke szerint betegségük aktív volt. További kritérium volt, hogy a betegek ne tolerálják vagy ne megfelelően reagáljanak legalább két NSAID-re. A betegeket placebóval vagy a Cimzia 400 mg-os telítő dóziséval kezelték a 0., 2. és 4. héten, amit kéthetenként adott 200 mg Cimzia dózis követett. A hagyományos terápia során alkalmazott gyógyszerek (például NSAID-ok, DMARD-ok, kortikoszteroidok, analgetikumok) használata és dózismódosítása bármikor megengedett volt. Az elsődleges hatásossági változó a spondylitis ankylopoetica betegségaktivitási pontszám lényeges javulása (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – major improvement) (ASDAS-MI) volt az 52. héten. Az ASDAS-MI válasz definíciója az ASDAS $\geq 2,0$ pontos csökkenése (javulása) a kiinduláshoz képest, vagy a legalacsonyabb pontszám elérése volt. A másodlagos végpont az ASAS 40 volt.

Kiinduláskor a betegek 37 illetve 41%-ánál magas volt a betegség aktivitása (ASDAS $\geq 2,1$, $\leq 3,5$) és a betegek 62 illetve 58%-ánál nagyon magas volt a betegség aktivitása (ASDAS $> 3,5$) a CIMZIA, illetve a placebocsoportban.

Klinikai válasz

Az AS0006 vizsgálat, melyet olyan betegeknél végeztek, akik SI ízületeiben a gyulladás röntgennel igazolt jelei nem voltak jelen, megerősítette az ennél az alcsoportnál az AS001 vizsgálatban korábban igazolt hatást.

Az 52. hétre a Cimziával kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb része ért el ASDAS-MI választ a placebóval kezelt betegekhez képest. A Cimziával kezelt betegek az axiális spondyloarthritis betegség aktivitásának több elemében, a CRP-t is beleértve, javulást mutattak a placebóhoz képest. Mind a 12. mind az 52. héten szignifikánsan több volt az ASAS 40 választ elérők száma a placebóhoz képest. A főbb eredményeket a 10. táblázat tartalmazza.

10. táblázat ASDAS-MI és ASAS 40 válaszok az AS0006 vizsgálatban (a betegek százalékos aránya)

Paraméterek	Placebo N = 158	Cimzia ^a 200 mg 2 hetente N = 159
ASDAS-MI 52. hét	7%	47%*
ASAS 40 12. hét	11%	48%*
52.hét	16%	57%*

^a 2 hetente adott Cimzia, amelyet 400 mg-os telítő dózis előzött meg a 0., 2. és 4. héten

* $p < 0.001$

A százalékos arány azon betegeket jelzi, akiknél volt klinikai válasz a teljes elemzésben.

Az 52. héten az ASDAS alapján inaktív betegséget (ASDAS < 1,3) elérő betegek aránya 36,4% volt a Cimzia és 11,8 % volt a placebocsoportban.

Az 52. héten a Cimziával kezelt betegek klinikailag jelentős javulást mutattak a MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) értékben a placebóhoz képest (az LS kiinduláshoz viszonyított változása -2,4; illetve -0,2 volt).

Arthritis psoriatica

A Cimzia hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban (PsA001) értékelték 409, legalább 18 éves olyan betegnél, aki a Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) besorolási feltételei szerint legalább 6 hónapja szenved felnőttkori, aktív arthritis psoriaticában. A betegeknél legalább 3 duzzadt és érzékeny ízület volt, és megnövekedett az akut fázis reagensek szintje. A betegeknél aktív, psoriasisos bőrléziók vagy dokumentált psoriasisos kórtörténetük is volt, továbbá nem reagáltak egy vagy több DMARD-ra. Egy TNF-antagonistával végzett korábbi kezelés megengedett volt, és a betegek 20%-a kapott előzetesen TNF-antagonistát. A betegek (mindkét kezelés esetében) a Cimzia 400 mg-os telítő dózisát vagy placebót kaptak a 0., a 2. és a 4. héten, majd kéthetenként adott 200 mg Cimziával vagy négyhetenként adott 400 mg Cimziával, illetve kéthetenként adott placebóval folytatták a kezelést. Azoknak a betegeknél az aránya, akik egyidejűleg NSAID-eket vagy hagyományos DMARD-okat kaptak, 72,6%, illetve 70,2% volt. A két elsődleges végpont a 12. héten ACR 20 választ elért betegek százalékos aránya és a módosított Total Sharp Score pontszámában (mTSS) a 24. héten a kiinduláshoz viszonyított változás volt. A Cimzia hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták külön azoknál, a PsA-ban szenvedő betegeknél, akiknek domináns tünete a sacroileitis és az axiális spondyloarthritis volt.

A vizsgálat 24 hetes kettős vak, placebokontrollos kezelési periódusát egy 24 hetes dózis-vak kezelési periódus és egy 168 hetes nyílt kezelési periódus követte. A vizsgálat maximális időtartama 216 hét volt. Az összes beteg Cimzia-kezelésben részesült mind a dózis-vak, mind a nyílt utánkövetési periódusban. Összesen 164 beteg (a randomizált betegek 64,5%-a) vett részt a vizsgálatban a 216. hétig.

ACR válasz

A Cimziával kezelt betegeknek a 12. és a 24. héten statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt az ACR20 válaszarány, mint a placebóval kezeltéknél ($p < 0,001$). Az ACR20 reszponderek százalékos aránya a kiindulást követően a 24. hétig minden viziten klinikai szempontból releváns volt a kéthetenként 200 mg Cimziával és a négyhetenként 400 mg Cimziával kezelt csoportban, a placebo-csoporthoz képest (fiktív p -érték $p < 0,001$, valamennyi viziten). A Cimziával kezelt betegek az ACR 50 és az ACR 70 válaszarányokban is szignifikáns javulást mutattak. A Cimziával kezelt betegeknek a 12. és a 24. héten javulás volt kimutatható az arhritis psoriatica perifériás aktivitást jellemző paramétereiben (például duzzadt ízületek száma, fájdalmas/érzékeny ízületek száma, dactylitis és enthesitis) (fiktív p -érték $p < 0,01$).

A PsA001 klinikai vizsgálat legfontosabb hatásossági eredményeit a 11. táblázat mutatja be.

11. táblázat A PsA001 klinikai vizsgálat legfontosabb hatásossági eredményei (a betegek százalékában)

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

^(a) kéthetenként adott Cimzia, a 0., 2. és 4. heti 400 mg telítő dózist követően

^(b) négyhetenként adott Cimzia, a 0., 2. és 4. heti 400 mg telítő dózist követően

^(c) azoknál a betegeknek, akiknek a kiindulási psoriasis BSA-értéke legalább 3% volt

* $p < 0,01$, Cimzia vs. placebo

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

*** $p < 0,001$ (fiktív), Cimzia vs. placebo

Az eredmények randomizált összeállításból származnak. Kezelések közötti különbség: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (és a megfelelő 95%-os megbízhatósági intervallum [CI] és p -érték) becslése a standard, kétoldalas Wald aszimptotikus standard hiba próbával történt. A kezelésre nem reagáló imputációt (Non-responder Imputation – NRI) alkalmazták azokra a betegek, akik kimaradtak a kezelésből vagy adataik hiányosak.

A 273, kezdetben kéthetenként 200 mg Cimziára és négyhetenként 400 mg Cimziára randomizált beteg közül 237 (86,8%) részesült még Cimzia-kezelésben a 48. héten. A 138, kéthetenként 200 mg Cimziára randomizált beteg közül 92-nek volt ACR 20, 68-nak ACR 50 és 48-nak ACR 70 válasza a 48. héten. A 135, négyhetenként 400 mg Cimziára randomizált beteg közül 89-nek volt ACR 20, 62-nek ACR 50 és 41-nek ACR 70 válasza.

A vizsgálatban maradt betegek esetében az ACR 20, 50 és 70 válaszarány fennmaradt a 216. hétig. Ez volt a helyzet a perifériás aktivitást jellemző egyéb paraméterekkel (például duzzadt ízületek száma, fájdalmas/érzékeny ízületek száma dactylitis és enthesitis) is.

Röntgennel igazolt válasz

A PsA001 klinikai vizsgálatban a 24. héten radiográfiai módszerrel határozták meg a szerkezeti károsodás progressziójának gátlását, és a módosított teljes Sharp pontérték (mTSS) és komponensei, az eróziós pontszám (ES) és az ízületi rés szűkületi (JSN) pontszámok a kiindulási értékhez képest mért változásával fejezték ki. Az arhritis psoriatica esetében az mTSS értékeket úgy módosították, hogy kiegészítették a kéz distalis interphalangealis ízületeivel. A Cimzia-kezelés a placebo kezeléshez képest gátolta a röntgennel igazolt progressziót a 24. héten a teljes mTSS pontérték (LS átlag $[\pm SE]$ kiindulási értékhez viszonyított változásával mérve, amely $0,28 [\pm 0,07]$ volt a placebocsoportban, valamennyi Cimzia dózissal kezelést csoportban pedig $0,06 [\pm 0,06]$; $p = 0,007$) volt. A röntgennel igazolt progresszió gátlása a Cimzia-kezelés esetében a 48. hétig fennmaradt azon betegek alcsoportjában, akiknél magasabb volt a röntgennel igazolt progresszió kockázata (azon betegek, akiknek a kiindulási mTSS pontértéke > 6). A vizsgálatban maradt betegeknél a röntgennel igazolt progresszió gátlása a 216. hétig fennmaradt.

Fizikai funkcióban mérhető válasz és az egészséggel kapcsolatos eredmények

A PsA001 klinikai vizsgálatban a Cimziával kezelt betegek az Egészségi Állapot Kiértékelő Kérdőív – Rokkantsági Index (Health Assessment Questionnaire – Disability Index [HAQ-DI]) alapján a fizikai funkció szignifikáns javulásáról, a PAAP alapján a fájdalom és a Kimerültség Értékelő Skála (Fatigue Assessment Scale - FAS) alapján a fáradtság (kimerültség) szignifikáns javulásáról számoltak be, a placebóval összehasonlítva. A Cimziával kezelt betegek az egészséggel kapcsolatos életminőség szignifikáns javulásáról számoltak be a placebóhoz képest az arthritis psoriatica QoL (PsASQoL), valamint az SF-36 kérdőív Fizikai és Mentális Komponensek (Physical and Mental Components) és az arthritis psoriaticával összefüggő munkahelyi és otthoni tevékenységek hatékonysága tekintetében, a Munka Termelékenységi Felmérés adatai szerint. Az összes fent említett eredmény fennmaradt a 216. hétig.

Plakkos psoriasis

A Cimzia hatásosságát és biztonságosságát két placebokontrollos vizsgálat (CIMPASI-1 és CIMPASI-2), valamint egy placebo- és aktív-kontrollos vizsgálat (CIMPACT) során értékelték legalább 6 hónapon át, olyan ≥ 18 éves betegeknél, akik közepesen súlyos - súlyos, krónikus, plakkos psoriasisban szenvednek. A betegek esetében a psoriasis kiterjedését és súlyosságát jellemző index (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) pontszáma ≥ 12 , a testfelület (body surface area, BSA) érintettsége $\geq 10\%$, az orvosi globális értékelés (Physician Global Assessment, PGA) ≥ 3 volt és az érintett betegek szisztémás kezelésre és/vagy fototerápiára és/vagy kemofototerápiára voltak jelöltek. Azokat a betegeket, akik „primer” hatástalanságot mutattak bármely korábbi biológiai terápiás kezelésre (amely úgy definiálható, hogy nem mutattak terápiás választ a kezelés első 12 hete során), kizárták a III. fázisú vizsgálatokból (CIMPASI-1, CIMPASI-2 és CIMPACT). A Cimzia hatásosságát és biztonságosságát az etanercepthez képest értékelték a CIMPACT vizsgálat során.

A CIMPASI-1 és CIMPASI-2 vizsgálatok során a közös elsődleges hatásossági végpontok voltak a PASI 75 és a PGA „tisztá”, illetve „majdnem tisztá” minősítést elérő betegek arányai a 16. héten (legalább 2 pontos csökkenés a kiindulási értékhez képest). A CIMPACT vizsgálat során az elsődleges hatásossági végpont a PASI 75-öt elérő betegek aránya volt a 12. héten. A 16. heti PASI 75 és PGA voltak a fő másodlagos végpontok. A 16. heti PASI 90 egy fő másodlagos végpont volt mindhárom vizsgálat esetében.

A CIMPASI-1 és CIMPASI-2 vizsgálat során 234, illetve 227 beteget értékelték. Mindkét vizsgálat során a betegeket úgy randomizálták, hogy placebót vagy 200 mg Cimziát kapjanak 2 hetente (a Cimzia 400 mg-os telítődózisának alkalmazását követően a 0., 2. és 4. héten) vagy kéthetente 400 mg Cimziát. A 16. héten azok a Cimziára randomizált betegek, akik elérték a PASI 50-es választ, továbbra is Cimzia-kezelésben részesültek a 48. hétig, mégpedig ugyanolyan randomizált dózisban. Azok az eredetileg placebóra randomizált betegek, akik elérték ugyan a PASI 50-es választ, de nem érték el a PASI 75-ös választ a 16. héten, 200 mg Cimziát kaptak 2 hetente (a Cimzia 400 mg-os telítő dózisával a 16., 18. és 20. héten). Azok a betegek, akiknél nem volt megfelelő a válasz a 16. héten (a PASI 50 szerint terápiás választ nem adók), alkalmasak voltak arra, hogy 400 mg Cimziát kapjanak 2 hetente nyílt vizsgálat során, legfeljebb 128 hétig.

A CIMPACT vizsgálat során 559 beteget értékelték. A betegek randomizáltan placebót vagy 200 mg Cimziát kaptak 2 hetente (a Cimzia 400 mg-os telítő dózisának alkalmazását követően, a 0., 2. és 4. héten) vagy 400 mg Cimziát 2 hetente, egészen a 16. hétig, illetve 50 mg etanercept hetente kétszer, egészen a 12. hétig. Azokat az eredetileg Cimziára randomizált betegeket, akik PASI 75 választ értek el a 16. hétig, újra randomizálták az eredeti adagolási ütemterv alapján. Azon betegeket, akik 2 hetente 200 mg Cimziát kaptak, újra randomizálták 2 hetente alkalmazott 200 mg Cimziára, 4 hetente alkalmazott 400 mg Cimziára vagy placebóra. Azon betegeket, akik 2 hetente 400 mg Cimziát kaptak újra randomizálták 2 hetente alkalmazott 400 mg Cimziára, 2 hetente alkalmazott 200 mg Cimziára vagy placebóra. A betegeket kettős vak, placebokontrollos módon értékelték a 48 hét során. Minden beteg, aki nem érte el a PASI 75-ös választ a 16. hétre, átkerült egy menekülőkarba, és 400 mg Cimziát kapott 2 hetente nyílt vizsgálat során legfeljebb 128 hétig.

Azon betegeknél, akik a 48. héten PASI 50 válaszreakciót mutattak, a 48 hetes vak fenntartási időszakot mindhárom vizsgálatban egy 96 hetes nyílt elrendezésű kezelési időszak követte. Ezen betegek mindegyike – beleértve a 2 hetente 400 mg Cimzia-kezelésben részesülőket is – a nyílt elrendezésű kezelési időszakot 2 hetente alkalmazott, 200 mg Cimzia-dózissal kezdte.

A betegek túlnyomórészt férfiak voltak (64%) és fehérbőrűek, átlagéletkoruk 45,7 év volt (18-80 év), akik közül 7,2% volt ≥ 65 éves. Ezekben a placebokontrollos vizsgálatokban a 850 placebóra vagy Cimziára randomizált beteg közül, a betegek 29%-a ezt megelőzően nem részesült szisztémás kezelésben a psoriasis miatt. 47%-uk korábban már részesült fototerápiában vagy kemofototerápiában és 30%-uknál korábban már alkalmaztak biológiai terápiát a psoriasis kezelésére. A 850 beteg közül 14% kapott legalább egy TNF-antagonistát, 13% kapott anti-IL-17 és 5% kapott anti-IL 12/23 készítményt. A betegek tizennyolc százaléka számolt be kórelőzményében arthritis psoriaticaról. A vizsgálat kezdetén az átlag PASI érték 20 volt, és 12-től 69-ig terjedt. A kiindulási PGA-pontszám mérsékelttől (70%) súlyosig (30%) terjedt. Az átlag BSA 25% volt, és 10%-tól 96%-ig terjedt.

Klinikai válasz a 16. és 48. héten

A CIMPASI-1 és CIMPASI-2 vizsgálatok fő eredményeit a 12. táblázat tartalmazza.

12. táblázat Klinikai válasz a CIMPASI-1 és CIMPASI-2 vizsgálatok során, a 16. és 48. héten

	16. hét			48. hét	
CIMPASI-1					
	Placebo N=51	200 mg Cimzia, 2 hetente ^{a)} N=95	400 mg Cimzia, 2 hetente N=88	200 mg Cimzia, 2 hetente N=95	400 mg Cimzia, 2 hetente N=88
A PGA tiszta vagy majdnem tiszt ^{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					
	Placebo N=49	200 mg Cimzia, 2 hetente ^{a)} N=91	400 mg Cimzia, 2 hetente N=87	200 mg Cimzia, 2 hetente N= 91	400 mg Cimzia, 2 hetente N= 87
A PGA tiszta vagy majdnem tiszt ^{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)} 200 mg Cimzia 2 hetente, amelyet 400 mg-os telítő dózis előzött meg a 0., 2., 4. héten.

^{b)} A PGA 5 kategóriás skálája. A „tiszt” (0) vagy „majdnem tiszt” (1) kezelési siker abból állt, hogy nem volt jele psoriasisnak vagy a normálistól rózsaszínig terjedt a léziók elszíneződése, nem jelentkezett a plakk megvastagodása, illetve a nullától minimálisig terjedt a fokális hámlás.

*Cimzia kontra placebo: $p < 0,0001$.

A PASI-re, valamint a PGA-ra vonatkozó válaszarányokat és p-értékeket logisztikus regressziós modell alapján becsülték meg, ahol a hiányzó adatokat az MCMC módszerrel alapuló többszörös imputálás segítségével számították be. Azokat a betegeket, akik kiléptek vagy a beleegyezésüket visszavonták (annak alapján, hogy nem érték el a PASI 50-es választ), terápiás választ nem adóként kezelték a 48. héten.

Az eredmények a randomizált halmazból származnak.

A CIMPACT vizsgálat fő eredményeit a 13. táblázat tartalmazza.

13. táblázat Klinikai válasz a CIMPACT vizsgálat során, a 12. és 16. héten

	12. hét				16. hét		
	Placebo N=57	200 mg Cimzia, 2 hetente ^{a)} N=165	400 mg Cimzia, 2 hetente N=167	50 mg Etanercept 2 hetente N=170	Placebo N=57	200 mg Cimzia, 2 hetente N=165	400 mg Cimzia, 2 hetente 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%*
A PGA tisztá vagy majdnem tisztá ^{b)}	1,9%	39,8%**	50,3%*	39,2%	3,4%	48,3%*	58,4%*

^{a)} 200 mg Cimzia 2 hetente, amelyet 400 mg-os telítő dózis előzött meg a 0., 2., 4. héten.

^{b)} A PGA 5 kategóriás skálája. A „tisztá” (0) vagy „majdnem tisztá” (1) kezelési siker abból állt, hogy nem volt jele psoriasisnak vagy a normálistól rózsaszínig terjedt a léziók elszíneződése, nem jelentkezett a plakk megvastagodása, illetve a nullától minimálisig terjedt a fokális hámlás.

*Cimzia kontra placebo: $p < 0,0001$.

[§]A 2 hetente alkalmazott 200 mg Cimzia a 2 hetente alkalmazott 50 mg etanercepttel szemben nem igazolt inferioritást (a különbség az etanercept és a 2 hetente alkalmazott 200 mg Cimzia között 8,0% volt, 95%-os CI: -2,9, 18,9, mégpedig egy 10%-os előre specifikált non-inferioritási határérték alapján).

^{§§} 2 hetente alkalmazott 400 mg Cimzia a 2 hetente alkalmazott 50 mg etanercepttel szemben előnyt igazolt ($p < 0,05$)

** Cimzia kontraplacebóval $p < 0,001$. A válaszarányok és a p-értékek a logisztikus regressziós modellen alapulnak.

A hiányzó adatokat az MCMC módszer alapján végzett többszörös imputálással számították be. Az eredmények a randomizált halmazból származnak.

Mindhárom vizsgálatban a PASI 75 válaszaránya jelentősen nagyobb volt a Cimzia esetében a placebohoz képest a 4 héttől kezdődően.

A Cimzia mindkét dózisa hatásosságot mutatott a placebohoz képest, tekintet nélkül az életkorra, nemre, testsúlyra, BMI-re, a psoriasis fennállásának időtartamára, a korábbi szisztémás terápiás kezelésekre és a biológiai szerekkel történő korábbi kezelésekre.

A válaszreakció fenntartása

A CIMPASI-1 és CIMPASI-2 integrált elemzése során, azon betegek körében, akik PASI 75 válaszadók voltak a 16. héten, és 2 hetente kaptak 400 mg Cimziát (N=134 a 175 randomizált alanyokból) vagy 2 hetente kaptak 200 mg Cimziát (N=132 a 186 randomizált alanyokból), a válasz fenntartása a 48. héten a következő volt: 98,0%, illetve 87,5%. Azon betegek körében, akik PGA tisztá vagy majdnem tisztá besorolásúak voltak a 16. héten, és 2 hetente kaptak 400 mg Cimziát (N=103 a 175-ből) vagy 2 hetente kaptak 200 mg Cimziát (N=95 a 186-ból), a válasz fenntartása a 48. héten a következő volt: 85,9%, illetve 84,3%.

További 96 hetes nyílt elrendezésű kezelés után (144. hét) értékelték a válasz fenntartását. Az összes randomizált alany 21%-a utánkövetés tekintetében a 144. hét előtt elveszett. Azoknál a vizsgálatot

befejező alanyoknál, akik a 48.–144. hét között kezdték el a nyílt elrendezésű, 2 hetente alkalmazott 200 mg Cimzia-kezelést, a válasz fenntartása érdekében a betegek körülbelül 27%-ánál a 2 hetente adott dózist 400 mg-ra kellett emelni. Egy olyan analízisben, amelyben a kezelésre nem reagáló betegeket non-respondernek tekintették, a 2 hetente alkalmazott 200 mg Cimzia kezelési karon a megfelelő végponthoz tartozó válasz fenntartása egy további 96 hetes nyílt elrendezésű kezelés után 84,5% volt a PASI 75 esetén azoknál a vizsgálati alanyoknál, akik a 16. héten válaszadók voltak, és 78,4% volt „tisztá” vagy „majdnem tisztá” PGA tekintetében. A 2 hetente alkalmazott 400 mg Cimzia kezelési karban, akik beléptek a 2 hetente alkalmazott 200 mg Cimzia nyílt elrendezésű időszakba, a válasz fenntartása 84,7% volt a PASI 75 esetén azoknál a vizsgálati alanyoknál, akik a 16. héten reagálók voltak és 73,1% volt „tisztá” vagy „majdnem tisztá” PGA tekintetében.

Ezek a válaszarányok egy logisztikus regressziós modellen alapultak, ahol is a hiányzó adatokat többszörös, 48 vagy 144 héten át történő imputálás (MCMC-módszer) segítségével számították be és NRI-vel kombinálták a kezelési kudarcok számítására.

A CIMPACT vizsgálat során, azon PASI 75 válaszadók körében a 16. héten, akik 2 hetente kaptak 400 mg Cimziát, és akiket újra randomizáltak 2 hetente kapott 400 mg Cimzia vagy 2 hetente kapott 200 mg Cimzia terápiára, illetve placebo, nagyobb volt a PASI 75 válaszadók százaléka a 48. héten a Cimzia-csoportokban a placebohoz képest (98,0%, 80,0%, illetve 36,0%). A 16. héten azon PASI 75 válaszadók között, akik 2 hetente 200 mg Cimziát kaptak, és akiket újra randomizáltak 4 hetente kapott 400 mg Cimziára, 2 hetente kapott 200 mg Cimziára vagy placebo, magasabb volt a PASI 75 válaszadók aránya a 48. héten a Cimzia csoportokban a placebohoz képest (88,6%, 79,5%, illetve 45,5%). A hiányzó adatok esetében a nem reagálókra imputálást alkalmaztak.

Életminőség /A beteg által jelentett kimenetel

A 16. héten statisztikailag jelentős javulás volt kimutatható (CIMPASI-1 és CIMPASI-2) a placeboval szemben a dermatológiai életminőségi index (Dermatology Life Quality Index, DLQI) alapján. Átlagos csökkenés (javulás) a DLQI esetében –8,9 és –11,1 között volt a 2 hetente alkalmazott 200 mg Cimzia esetén, –9,6 és –10,0 között a 2 hetente alkalmazott 400 mg Cimzia esetén szemben a placebohoz tartozó –2,9 és –3,3 közötti értékkel a 16. héten.

Továbbá a 16. héten a Cimzia-készítménnyel történő kezeléshez nagyobb arányban voltak társíthatók olyan betegek, akik 0 vagy 1 pontszámot értek el a DLQI terén (400 mg Cimzia, 2 hetente, 45,5%, illetve 50,6%; 200 mg Cimzia, 2 hetente, 47,4%, illetve 46,2%, szemben a placebohoz tartozó 5,9%-kal, illetve 8,2%-kal)

A DLQI pontszám javulása a 144. hétig fennmaradt vagy enyhén csökkent.

A Cimziával kezelt betegek a placebohoz képest nagyobb javulásról számoltak be a kórházi szorongás és depressziós skálával (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-D) mértek szerint.

Immunogenitás

Az alábbi adatok az ELISA-val, majd később érzékenyebb módszerrel mért, certolizumab-pegolra antitest-pozitívnak bizonyuló betegek százalékos arányát tükrözik, és nagy mértékben függnak a vizsgálat szenzitivitásától és specificitásától. Az antitest-pozitivitás (beleértve a neutralizáló antitestet) megfigyelt incidenciája egy vizsgálatban erősen függ számos tényezőtől, beleértve a vizsgálat szenzitivitását és specificitását, a vizsgálati módszert, a minták kezelését, a mintavétel időzítését, az egyidejűleg szedett gyógyszereket és az alapbetegségeket. Ezen okok miatt félrevezető lehet a certolizumab-pegol elleni antitestek alábbi vizsgálatokban megfigyelt incidenciájának összehasonlítása más vizsgálatokban megfigyelt antitest-incidenciákkal vagy egyéb termékekkel.

Rheumatoid arthritis

Azon betegek összesített aránya, akiknél legalább egy alkalommal detektálható volt Cimzia-elleni antitest 9,6% volt a RA placebokontrollos vizsgálatokban. Az antitestpozitív betegek mintegy harmadánál találtak *in vitro* neutralizáló hatással bíró antitesteket. Az egyidejűleg

immunszuppresszáns terápiában (MTX) is részesülőknél alacsonyabb volt az antitestek megjelenésének aránya, mint azoknál, akik a kiinduláskor nem szedtek immunszuppresszánsokat. Az antitestképződés összefüggésbe hozható volt a gyógyszer alacsonyabb plazmakoncentrációjával és, egyes betegeknél, a csökkent hatásossággal.

Két hosszú távú (legfeljebb 5 évig tartó kezeléssel végzett), nyílt vizsgálatban 13% volt azoknak a betegeknek az összesített százalékos aránya, akiknél legalább egy alkalommal detektálható volt Cimzia-elleni antitest (az összes beteg 8,4%-ánál átmeneti, további 4,7%-nál pedig tartósan fennálló Cimzia-elleni antitestképződést mutattak ki). Azoknak az antitestpozitív betegeknek az összesített százalékos aránya, akiknél a gyógyszer plazmakoncentrációjának tartósan fennálló csökkenését figyelték meg, a becslések szerint 9,1% volt. A placebokontrollos vizsgálatokhoz hasonlóan az antitest-pozitivitás egyes betegeknél a hatásosság csökkenésével járt együtt.

A III. fázisú vizsgálat adatain alapuló farmakodinamikai modell azt jelzi, hogy a betegek mintegy 15%-ánál fejlődnek ki antitestek hat hónapon belül, a javasolt adagolási rend mellett (a feltöltő adagot követően 200 mg kéthetente) egyidejű MTX-terápia nélkül. Ez a szám az egyidejűleg alkalmazott MTX dózisainak emelkedésével együtt csökken. Ezek az adatok ésszerű összhangban vannak a megfigyelt adatokkal.

Arthritis psoriatica

A III. fázisú, placebokontrollos, arthritis psoriaticában szenvedő betegeken végzett vizsgálatban 11,7% volt azoknak a betegeknek az összesített százalékos aránya, akiknél a 24. hétig legalább egy alkalommal kimutathatók voltak Cimzia-elleni antitestek. Az antitestképződés a gyógyszer plazmakoncentrációjának csökkenésével járt együtt.

A vizsgálat teljes időtartama alatt (legfeljebb 4 éves expozíció) azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akiknél legalább egy alkalommal Cimzia-elleni antitest volt kimutatható, 17,3% volt (8,7% esetében az antitest képződés átmeneti volt és további 8,7% esetében Cimzia-elleni antitest képződés tartós volt). Azoknak a betegeknek az összesített százalékos aránya, akiknél az antitest pozitívítás a gyógyszer plazmakoncentrációjának tartós csökkenésével járt együtt, 11,5%-ra becsülhető.

Plakkos psoriasis

A III. fázisú placebo, illetve aktív kontrollos vizsgálatok során azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akik legalább egy alkalommal Cimzia elleni antitest-pozitívak voltak a 48. hétig tartó kezelés alatt, rendre 8,3% (22/265), illetve 19,2% (54/281) volt a 2 hetente alkalmazott 400 mg Cimzia, illetve a 2 hetente alkalmazott 200 mg Cimzia tekintetében. A CIMPASI-1 és CIMPASI-2 vizsgálatban hatvan betegnél volt kimutatható antitest pozitívítás, és közülük 27 esetben találtak neutralizáló hatással bíró antitesteket és bizonyultak pozitívnak. Az antitest-pozitivitás első megjelenéseit a nyílt elrendezésű kezelési időszakban a betegek 2,8%-ánál (19/668) figyelték meg. Az antitest-pozitivitás alacsonyabb plazmakoncentrációval járt, néhány betegnél pedig a csökkent hatásossággal társult.

Axiális spondyloarthritis

AS001

A III. fázisú, placebokontrollos, axiális spondyloarthritis betegeken (spondylitis ankylopoeticás és a röntgennel nem igazolt axiális spondyloarthritis alcsoportok) végzett AS001 vizsgálatban 4,4% volt azon betegek százalékos aránya, akiknél a 24. hétig legalább egyszer kimutattak Cimzia elleni antitesteket. Az antitestképződés a gyógyszer plazmakoncentrációjának csökkenésével járt együtt.

A vizsgálat teljes időtartama alatt (legfeljebb 192 hétig) azoknak a betegeknek az összesített százalékos aránya, akiknél legalább egy alkalommal Cimzia elleni antitest volt kimutatható, 9,6% volt (4,8% esetében az antitestképződés átmeneti volt, és további 4,8% esetében a Cimzia elleni antitestképződés tartós volt). Azoknak a betegeknek az összesített százalékos aránya, akiknél az antitest-pozitivitás a gyógyszer plazmakoncentrációjának tartós csökkenésével járt, 6,8%-ra becsülhető.

AS0006 és C-OPTIMISE

Először az AS0006 vizsgálatban használtak érzékenyebb és gyógyszertoleráns vizsgálatot (és később a C-OPTIMISE vizsgálatban is), ami ahhoz vezetett, hogy a minták nagyobb hányadában voltak

mérhető Cimzia elleni antitestek, így a betegek nagyobb hányadát lehetett antitest-pozitívként osztályozni. Az AS0006 vizsgálatban Cimzia antitest-pozitivitást mutató betegek teljes incidenciája 97% volt (248/255 beteg) a legfeljebb 52 hetes kezelést követően. Csupán a legmagasabb titerekhez társultak alacsonyabb Cimzia plazmaszintek, azonban a hatásosságot ez nem befolyásolta. A C-OPTIMISE vizsgálatban hasonló eredmények voltak megfigyelhetők a Cimzia elleni antitestek tekintetében. A C-OPTIMISE vizsgálatból származó eredmények továbbá azt is jelezték, hogy a Cimzia dózisának csökkentése 4 hetente alkalmazott 200 mg dózissra, nem befolyásolta az immunogenitási eredményeket.

Az AS0006 vizsgálatban bármikor Cimzia elleni antitest-pozitivitást mutató betegek mintegy 22%-ánál (54/248) voltak neutralizáló antitestek. Az antitestek neutralizáló képességét nem értékelték a C-OPTIMISE vizsgálatban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A certolizumab-pegol plazmakoncentrációk többnyire dózisarányosak voltak. A rheumatoid arthritisben és psoriasisban szenvedő betegeknél megfigyelt farmakokinetika megfelelt az egészséges egyéneknek tapasztaltaknak.

Felszívódás

Szubkután alkalmazást követően a certolizumab-pegol plazma csúcskoncentrációja az injekció beadása utáni 54 és 171 óra közötti időtartamon belül volt elérhető. A szubkután beadott certolizumab-pegol biohasznosulása (F) az intravénásan alkalmazott gyógyszerrel összevetve annak körülbelül 80%-a (76% - 88% közötti tartomány).

Eloszlás

A látszólagos térfogati megoszlás (V/F) becsült értéke 8,01 l a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek populációs farmakokinetikai analízise alapján, és 4,71 l a plakkos psoriasisban szenvedő betegek populációs farmakokinetikai analízise alapján.

Biotranszformáció és elimináció

A PEGiláció, vagyis a PEG polimerek kovalens kötődése a fehérjékhez, különböző mechanizmusokkal, többek között a renális clearance, a proteolízis és az immunogenitás csökkentésével késlelteti ezen vegyületek eliminációját a keringésből. A certolizumab-pegol tehát egy antitest Fab' fragmentum, amelynek PEG-gel való konjugációja arra szolgál, hogy olyan értékre nyújtsa meg a Fab' terminális felezési idejét a plazmában, ami hasonló a teljes antitest készítményre vonatkozó értékhez. A terminális eliminációs fázis felezési ideje ($t_{1/2}$) megközelítőleg 14 nap volt minden tesztelt dózissal.

A szubkután beadást követő clearance becsült értéke 21,0 ml/h volt egy rheumatoid arthritist vizsgáló populációs farmakokinetikai analízisben, 30,8%-os (CV) egyének közötti és 22,0%-os esetek közötti variabilitással. A korábbi ELISA módszerrel értékelve a certolizumab-pegol elleni antitestek jelenléte a clearance megközelítőleg háromszoros növekedését eredményezte. Egy 70 kg-os személy értékével összehasonlítva a clearance sorrendben 29%-kal alacsonyabb, illetve 38%-kal magasabb egy 40 kg és egy 120 kg testtömegű RA beteg esetében. A clearance szubkután beadást követően, psoriasisban szenvedő betegnél 14ml/h volt 22,2 %-os (CV) betegek közti variabilitással.

A Fab' fragmentumban található fehérje összetevők, ezért peptideket és aminosavakat eredményező lebomlásuk várhatóan proteolízissal megy végbe. A dekonjugált PEG komponens gyorsan eliminálódik a plazmából, és ismeretlen arányban választódik ki a vesén keresztül.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat arra vonatkozóan, hogy a vesekárosodás milyen hatással van a certolizumab-pegol vagy a PEG frakció farmakokinetikájára. Enyhe vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyok bevonásával végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok azonban nem mutattak ki a kreatinin clearance-re gyakorolt hatást. Az adatok nem elégségesek ahhoz, hogy

közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban dózisajánlásokat lehessen megadni. A certolizumab-pegol PEG frakciójának farmakokinetikája várhatóan a vesefunkciótól függ, de ilyen irányú vizsgálatokat még nem végeztek vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Májkárosodás

Nem végeztek specifikus klinikai vizsgálatokat arra vonatkozóan, hogy a májkárosodás milyen hatással van a certolizumab-pegol farmakokinetikájára.

Idősek (≥ 65 évesek)

Idős betegeknél nem végeztek specifikus klinikai vizsgálatokat. Nem tapasztaltak azonban korhoz köthető hatásokat abban a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek populációs farmakokinetikai analízisében, amelyben a 78 résztvevő (a populáció 13,2 %-a) 65 éves, vagy ennél idősebb, a legidősebb beteg pedig 83 éves volt. Nem volt megfigyelhető életkori hatás a populáción belüli farmakokinetikai elemzés során a plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegeknél.

Terhesség

Egy klinikai vizsgálatban 21 nő kapott fenntartó dózisban 2 hetente 200 mg vagy 400 mg, vagy 4 hetente 400 mg Cimziát a terhesség alatt és a szülést követő legalább 13 héten át (lásd 4.6. pont). A populációs PK modellezés alapján a vizsgált adagolási sémák esetében a medián szisztémás Cimzia-expozíciót 22%-kal (AUC) és 36%-kal (C_{min}) alacsonyabbnak becsülték a terhesség alatt (a legnagyobb csökkenés a harmadik trimeszterben volt megfigyelhető) a postpartum állapothoz vagy a nem terhes egyénekhez képest.

Bár a certolizumab-pegol plazmakoncentrációja alacsonyabb volt a terhesség alatt, mint a szülés után, még mindig a nem terhes felnőtt, pikkelysömörben, axSpA-ban és rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél megfigyelt koncentrációtartományon belül volt.

Nemek közötti különbségek

A certolizumab-pegol farmakokinetikájára a nemek közötti különbségek nem gyakoroltak hatást. Mivel a clearance a testtömeg csökkenésével együtt csökken, nőknél általában valamivel magasabb a certolizumab-pegol szisztémás expozíciója.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

A reumás ízületi gyulladásban szenvedő betegeknél II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálati adatok alapján megállapították a populáción belüli expozíció-válasz viszonyt az adagolási intervallum alatt a certolizumab-pegol átlagos plazmakoncentrációja (C_{atl}) és a hatásosság (ACR20 válaszadók meghatározása) között. Az ACR 20 válasz maximális valószínűségének felét (EC50) produkáló tipikus C_{avg} 17 mikrogramm/ml (95%-os CI: 10-23 mikrogramm/ml) volt. Hasonlóképpen, a psoriasisban szenvedő betegeknél III. fázisú klinikai vizsgálati adatok alapján megállapították a populáción belüli expozíció-válasz viszonyt a certolizumab-pegol plazmakoncentrációja és a PASI között, ahol is az EC90 értéke 11,1 μ g/ml.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A kulcsfontosságú (pivotális), nem klinikai vizsgálatokat makákón végezték el. Patkányoknál és majmoknál az embereknél alkalmazott dózist meghaladó adagok esetében a histopathologia celluláris vakuolizáció jelenlétét mutatta ki főként a makrofágokban, illetve néhány szervben (nyirokcsomók, injekció beadásának helye, lép, mellékvese, méh, cervix, az agy plexus choroidea és a plexus choroideus epithel sejtjeiben). Ennek az eredménynek valószínű oka az, hogy a sejtek felveszik a PEG alkotórészt. A humán vakuolizált sejtek *in vitro* funkcionális vizsgálata alapján minden tesztelt funkció megtartott volt. Patkányokkal végzett vizsgálatok kimutatták, hogy egyetlen beadott PEG dózis több mint 90%-a eliminálódik a beadást követő 3 hónapon belül, főként a vizelettel.

A certolizumab-pegol nem lép keresztreakcióba a rágsáló TNF-fel. Ezért a reprodukciós toxikológiai vizsgálatokat a patkány TNF-et felismerő, homológ reagenssel végezték. Az így kapott adatok humán kockázatra vonatkozó értékelhetősége korlátozott lehet. Rágsáló, patkány elleni (anti-rat) TNF-alfa PEGilált Fab' (cTN3 PF) alkalmazásakor a TNF-alfa tartós szuppresszióját követően nem tapasztaltak mellékhatást az anya általános állapotára vagy a nőtények fertilitására vonatkozóan, illetve az

embrionális-foetalis továbbá a peri- és postnatalis reprodukciós indexekben. Hím patkányoknál a spermiumok csökkent motilitását és a spermiumszám csökkenésének tendenciáját figyelték meg.

Eloszlási vizsgálatok bebizonyították, hogy a placentán és az anyatejen keresztül csupán elhanyagolható mennyiségű TN3 PF jut a foetalis, illetve neonatalis keringésbe. A certolizumab-pegol nem kötődik a humán neonatális Fc receptorhoz (FcRn). Egy humán, zárt rendszerű placentális transzfer modellből származó *ex vivo* adatok szerint alacsony vagy elhanyagolható az átjutás a foetalis keringésbe. Emellett humán FcRn-nel transfectált sejtekben zajló FcRn-mediált transcyctosis vizsgálata során elhanyagolható mértékű átjutást mutattak ki (lásd 4.6 pont).

Preklinikai vizsgálatokban nem mutattak ki mutagén vagy klasztogén hatásokat.

Certolizumab-pegollal nem végeztek karcinogenitás vizsgálatokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-acetát
nátrium-klorid
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Lásd még a 6.4 pontot a legfeljebb 25 °C-os szobahőmérsékleten való tárolással kapcsolatos felhasználhatósági időtartamért.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Az előretöltött fecskendő fénytől védve maximum egyszeri 10 napig tárolható szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on). Ennek az időszaknak a végén az előretöltött fecskendőket **fel kell használni vagy ki kell dobni**.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy milliliteres előretöltött fecskendő (I. típusú üveg) dugattyú megállítóval (brómobutil gumi), amely 200 mg certolizumab-pegol-t tartalmaz. A tűvédő kupak sztirol-butadién gumi, ami egy természetes gumilátex-származékot tartalmaz (lásd 4.4 pont).

2 előretöltött fecskendőt és 2 alkoholos törlőt tartalmazó kiszerelés.

6 előretöltött fecskendőt (3 csomag egyenként 2 fecskendővel), valamint 6 alkoholos törlőt (3 csomag egyenként 2 törlővel) tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

10 előretöltött fecskendőt (5 csomag egyenként 2 fecskendővel), valamint 10 alkoholos törlőt (5 csomag egyenként 2 törlővel) tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

2 előretöltött, tűvédővel ellátott fecskendőt és 2 alkoholos törlőt tartalmazó kiszerelés (csak egészségügyi szakemberek által történő alkalmazásra).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előretöltött fecskendőben lévő Cimzia előkészítésére és beadására vonatkozó teljes körű utasítások a betegtájékoztatóban találhatók.

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. október 1.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. május 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Előretöltött injekciós tollanként 200 mg certolizumab-pegolt tartalmaz, egy milliliterben.

A certolizumab-pegol egy *Escherichia coli*-ban expresszált, majd polietilén-glikollal (PEG) konjugált tumornekrózis-faktor-alfa (TNF-alfa) elleni rekombináns, humanizált antitest Fab' fragmentum.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta vagy opálos, illetve színtelen vagy sárga oldat. Az oldat pH értéke megközelítőleg 4,7.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A Cimzia metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott:

- a közepesen súlyos, illetve súlyos, aktív felnőttkori rheumatoid arthritis (RA) kezelésére javallott azokban az esetekben, amikor a betegségmódosító antireumatikus gyógyszerekre (DMARD-ok), köztük a MTX-ra adott terápiás válasz nem megfelelő. A Cimzia monoterápiaként is alkalmazható MTX intoleranciában vagy akkor, ha a folyamatos MTX-kezelés nem bizonyul megfelelőnek.
- a súlyos, aktív és progresszív felnőttkori RA kezelésére olyan esetekben, amikor sem MTX-tal sem más DMARD-dal nem történt korábbi kezelés.

A Cimzia MTX-tal kombinálva kimutatottan lassítja a röntgennel mérhető ízületi károsodás progressziójának ütemét és javítja a fizikai funkciót.

Axiális spondyloarthritis

A Cimzia súlyos, aktív axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, beleértve:

Spondylitis ankylopoetica (AS) (röntgennel igazolt axiális spondyloarthritisnek is ismert)

Súlyos, aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőtt betegek, akik nem megfelelően reagáltak a nem-szteroid gyulladáscsökkentőkre (NSAID-k).

Axiális spondyloarthritis, az AS radiográfiai bizonyítéka nélkül (röntgennel nem igazolt axiális spondyloarthritisnek is ismert)

Súlyos, aktív axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegek, akiknél az AS nem bizonyított röntgennel, de az emelkedett C-reaktív proteinnel (CRP) és/vagy mágneses rezonancia képalkotó vizsgálattal (MR) kimutathatók a gyulladás objektív tünetei, illetve akik nem megfelelően reagáltak a nem-szteroid gyulladáscsökkentőkre.

Arthritis psoriatica

A Cimzia metotrexáttal (MTX) kombinálva az aktív felnőttkori arthritis psoriatica kezelésére javallott azokban az esetekben, amikor a korábbi, betegségmódosító antireumatikus (DMARD) kezelésre adott terápiás válasz nem volt megfelelő.

A Cimzia monoterápiaként is alkalmazható metotrexát intoleranciában, vagy akkor, ha a folyamatos metotrexát-kezelés nem bizonyul megfelelőnek.

Plakkos psoriasis

A Cimzia közepesen súlyos – súlyos plakkos psoriasis kezelésére javallt olyan felnőtteknél, akik szisztémás terápia jelöltjei.

A terápiás hatásokra vonatkozó részleteket illetően lásd az 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést olyan szakorvosnak kell elindítania és felügyelnie, aki jártas a Cimzia terápiás javallatainak diagnózisában és kezelésében. A betegeknek egy Betegemlékeztető kártyát kell kapniuk.

Adagolás

Rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, axiális spondyloarthritis, plakkos psoriasis

Telítő dózis

A Cimzia javasolt kezdő adagja felnőtt betegek számára 400 mg (ez 2 db, egyenként 200 mg-os szubkután injekciót jelent) a 0., 2. és 4. héten. Rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica esetében, ahol ez alkalmazható, a MTX adagolását a Cimzia-kezelés alatt is folytatni kell.

Fenntartó dózis

Rheumatoid arthritis

A kezdő dózis után a Cimzia javasolt fenntartó adagja rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek számára kéthetenként adott 200 mg. Amint a klinikai válasz igazolódott, alternatív fenntartó adagolásként meg lehet fontolni a négyhetente adott 400 mg-os dózist. Ahol ez alkalmazható, a MTX adagolását a Cimzia-kezelés alatt is folytatni kell.

Axiális spondyloarthritis

A kezdő dózis után a Cimzia javasolt fenntartó adagja axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegek számára kéthetenként adott 200 mg vagy négyhetenként adott 400 mg. Legalább 1 éves Cimzia-kezelést követően tartós remisszióban lévő betegeknél megfontolható a 4 hetente adott, csökkentett, 200 mg-os fenntartó dózis (lásd 5.1 pont).

Arthritis psoriatica

A kezdő dózis után a Cimzia javasolt fenntartó adagja arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegek számára kéthetente adott 200 mg. Amint a klinikai válasz igazolódott, alternatív fenntartó adagolásként meg lehet fontolni a négyhetente adott 400 mg-os dózist. Ahol ez alkalmazható, a MTX adagolását a Cimzia-kezelés alatt is folytatni kell.

A fenti indikációk esetében a rendelkezésre álló adatok szerint klinikai választ rendszerint 12 hetes kezelés után lehet elérni. A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés első 12 hetében nem mutatkoznak pozitív terápiás hatások.

Plakkos psoriasis

A plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegeknél a kezdő dózist követően a Cimzia fenntartó dózisa 2 hetente 200 mg. A nem kielégítő választ adó betegeknél megfontolandó a 2 hetente alkalmazott 400 mg-os dózis (lásd 5.1 pont).

A plakkos psoriasisban szenvedő felnőttekről rendelkezésre álló adatok alapján a klinikai választ általában 16 hetes kezelés alatt érik el. Körültekintően mérlegelni kell a folyamatos kezelést azoknál a betegeknél, akiknél nincs bizonyíték a terápiás előnyre az első 16 hét kezelés során. Néhány beteg esetében, akik kezdetben részleges választ mutatnak, elképzelhető javulás a 16 hetet meghaladó folytatódó kezelés mellett.

Kihagyott adag

Azoknak a betegeknél, akik kihagynak egy dózist azt kell tanácsolni, hogy adják be maguknak a Cimzia következő dózisát, amint eszükbe jut, majd folytassák a további dózisok beinjekciózását az utasítások szerint.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők (< 18 évesek)

A Cimzia biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 év alatti serdülők esetében nem igazolták. A Cimzia gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem alkalmazható.

Idősek (≥ 65 évesek)

Nincs szükség dózismódosításra. A populációs farmakokinetikai analízisek nem mutattak ki életkorral összefüggő hatásokat (lásd 5.2 pont).

Vese- és májkárosodás

A Cimziát ezekben a betegpopulációkban nem vizsgálták. Nem adhatók adagolási ajánlások (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Az előretöltött injekciós toll teljes tartalma (1 ml) kizárólag szubkután injekcióként adható be. Az injekció beadására alkalmas helyek többek között a comb vagy a hasi tájék.

Az injekciós technikájának elsajátítását célzó képzést követően a beteg beadhatja magának a készítményt az előretöltött injekciós toll alkalmazásával, ha a kezelőorvos ezt megfelelőnek találja, és ehhez szükség szerint orvosi felügyeletet biztosít. A kezelőorvosnak meg kell beszélnie a beteggel, hogy melyik injekciós kiszerelés alkalmazása a legmegfelelőbb.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely, a 6.1 pontban felsorolt segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív tuberculosz, illetve egyéb súlyos infekciók, például sepsis vagy opportunist fertőzések (lásd 4.4 pont).

Közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV osztály) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Infekciók

A betegeket a Cimzia-kezelés előtt, alatt és után szigorú megfigyelés alatt kell tartani az infekciók jelei és tünetei tekintetében, beleértve ebbe a tuberculosist is. Mivel a certolizumab-pegol eliminációja akár 5 hónapig is eltarthat, a monitorozást ezen periódus alatt is folytatni kell (lásd 4.3 pont).

Cimzia-kezelés nem indítható klinikailag jelentős, aktív fertőzésben, többek között krónikus vagy lokalizált infekciókban szenvedő betegeknél egészen addig, amíg az adott fertőzés nem kontrollálható (lásd 4.3 pont).

Azokat a betegeket, akiknél a Cimzia-kezelés során új fertőzések jelentkeznek, szoros megfigyelés alá kell vonni. Amennyiben a betegnél új, súlyos fertőzés alakul ki, a Cimzia alkalmazását egészen addig fel kell függeszteni, amíg az infekció nem tartható kordában. A kezelőorvosnak megfelelő körültekintéssel kell eljárnia azokban az esetekben, amikor a Cimziát olyan betegeknél szándékozik alkalmazni, akiknek kórelőzményében visszatérő vagy opportunist fertőzés vagy fertőzések kialakulását esetleg elősegítő alaptergység szerepel, beleértve ebbe az egyidejű immunuszupresszív gyógyszerkészítmények alkalmazását is.

Az alaptergység és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek miatt a reumatoid arthritisben szenvedő betegeknél nem feltétlenül jelennek meg a fertőzés olyan tipikus tünetei, mint például a láz. Ezért bármilyen fertőzés korai jeleinek, főként a súlyos infekciók atípusos klinikai manifesztációinak felismerése kritikus fontosságú annak érdekében, hogy a lehető leghamarabb fel lehessen állítani a diagnózist és el lehessen kezdeni a megfelelő terápiát.

A Cimziát kapó betegeknél beszámoltak súlyos fertőzések, többek között sepsis és tuberculosis (beleértve a mliaris, disszeminált és extrapulmonaris megbetegedéseket is), illetve opportunist fertőzések (például histoplasmosis, nocardia, candidiasis) előfordulásáról. Ezen esetek közül néhány fatális kimenetelű volt.

Tuberculosis

A Cimzia-kezelés előtt minden beteget ki kell vizsgálni mind az aktív, mind az inaktív (látens) tuberculosis fertőzés tekintetében. Azoknál a betegeknél, akiknek személyes kórtörténetében tuberculosis szerepel, a vizsgálatnak ki kell terjednie a részletes anamnézisre, az aktív tuberculosisos betegekkal való lehetséges érintkezésre, valamint a megelőző, illetve aktuálisan kapott immunoszuppresszív kezelésre. Megfelelő szűrővizsgálatokat, például tuberculin bőrtesztet és mellkasröntgent kell elvégezni minden betegnél (ezekre helyi ajánlások vonatkozhatnak). A tesztek elvégzését ajánlott bejegyezni a Betegemlékeztető kártyára. A gyógyszert elrendelő orvosnak gondolnia kell a hamis negatív tuberculin bőrpróba eredmény lehetőségére, különösen a súlyosan beteg vagy immunkompromittált egyéneknél.

Amennyiben aktív tuberculosisist diagnosztizálnak a kezelés előtt vagy után, a Cimzia-kezelést nem szabad elkezdni, illetve fel kell függeszteni (lásd 4.3 pont).

Amennyiben inaktív ('látens') tuberculosis feltételezhető, tuberculosis kezelésében jártas orvossal való konzultáció szükséges. Az alábbiakban felsorolt minden esetben alaposan fel kell mérni a Cimzia-kezelés előny/kockázat arányait.

Látens tuberculosis diagnosztizálásakor megfelelő, a helyi ajánlások szerinti, TBC elleni terápiát kell elindítani a Cimzia-kezelés megkezdése előtt.

A Cimzia-kezelést megelőző anti-tuberculosis terápia azoknál a betegeknél is megfontolandó, akiknek kórtörténetében látens vagy aktív tuberculosis szerepel, akiknél nem igazolható megfelelő kezelés elvégzése és akiknél a negatív látens tuberculosis teszt ellenére a tuberculosis jelentős kockázata áll fent. A Cimzia-kezelés előtt gondolni kell a tuberculosis biológiai tesztel való ellenőrzésére, ha a BCG vakcináció ellenére fennáll a látens tuberculosis bármilyen lehetősége.

Az előzetes vagy egyidejű profilaktikus tuberkulózis-kezelés ellenére előfordultak a TNF-antagonistákkal, így a Cimziával kezelt betegeknél is aktív tuberculosisos esetek. Néhány olyan betegnél, akiknek aktív tuberculosisát sikeresen kezelték, a Cimzia-kezelés alatt a tuberculosis újra fellépett.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi segítséget, ha tuberculosis fertőzésre utaló jelek/tünetek (például perzisztáló köhögés, sorvadás/fogyás, hőemelkedés, apátia) jelentkeznek a Cimzia-kezelés alatt vagy után.

Hepatitis B vírus (HBV) reaktiváció

A hepatitis B vírust (HBV) krónikusan hordozó (azaz surface-antigén pozitív) TNF-antagonistákat, köztük certolizumab-pegolt kapó betegeknél előfordult a vírus reaktiválódása. Néhány eset halállal végződött.

A betegeknél a Cimzia-kezelés megkezdése előtt ki kell vizsgálni a HBV-fertőzés meglétét. HBV-fertőzöttnek bizonyult betegek esetében tanácsos a B vírushepatitis kezelésében gyakorlott szakorvossal konzultálni.

A Cimzia-kezelést igénylő, hepatitis B vírust hordozó betegeknél a kezelés alatt, valamint a kezelés befejezése után több hónapig gondosan figyelni kell az aktív hepatitis B vírusfertőzés okozta panaszok és tünetek megjelenésére. Nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok a HBV-hordozó betegeknél a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából a TNF-antagonista kezeléssel egyidejűleg alkalmazott antivirális terápiájával kapcsolatban. A HBV reaktiválódása esetén a betegeknél a Cimzia-kezelést meg kell szakítani, és a hatékony antivirális terápia mellett megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Malignitások és lymphoproliferatív rendellenességek

A TNF-antagonista-kezelés malignitások kialakulásában játszott potenciális szerepe nem ismert. Körültekintés szükséges, amikor olyan betegek TNF-antagonista-kezelését kell megfontolni, akiknek kórtörténetében malignitás szerepel, illetve akkor, ha a betegnél a terápia során fejlődtek ki rosszindulatú folyamatok.

A jelenlegi ismeretek alapján nem zárható ki lymphoma, leukaemia vagy egyéb malignitás kialakulásának esetleges kockázata a TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél.

Cimziával és egyéb TNF-antagonistával végzett klinikai vizsgálatokban több esetben számoltak be lymphoma és egyéb malignitások előfordulásáról a TNF-antagonistát kapó betegeknél, mint a kontroll csoport placebo-kezelésben részesülő betegeinél (lásd 4.8 pont). Posztmarketing tapasztalatok alapján leukaemiás eseteket jelentettek TNF-antagonistával kezelt betegeknél. Lymphoma és leukaemia fokozott kockázata áll fenn rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél, akik rendkívül aktív, tartós gyulladásban szenvednek, ami megnehezíti a rizikó felmérését.

Nem végeztek vizsgálatokat olyan betegek bevonásával, akiknek kórtörténetében malignitás szerepelt, illetve a vizsgálatokban nem folytatták a kezelést azoknál, akiknél a Cimzia-terápia során rosszindulatú folyamat alakult ki.

Bőrrák

Melanoma és Merkel-sejtes carcinoma előfordulásáról számoltak be TNF-antagonistákkal, köztük certolizumab-pegollal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). Ajánlatos a bőr időszakonkénti vizsgálata, különösen olyan betegeknél, akiknél a bőrrák fokozott kockázata áll fenn.

Gyermekgyógyászati malignitások

Posztmarketing tapasztalatok alapján rosszindulatú megbetegedéseket jelentettek – melyek néhány esetben fatális kimenetelűek voltak – olyan gyermekeknél, serdülőknél és fiatal (legfeljebb 22 éves) felnőtteknél, akiket TNF-antagonistákkal kezeltek (a terápia kezdete $\leq$ 18 éves kor). Az esetek körülbelül fele lymphoma volt. A többi eset különböző rosszindulatú betegségekből tevődött össze, és ritka malignus betegségek is előfordultak, általában egyidejű immunosuppresszióhoz társulva. Nem zárható ki a malignus betegségek kialakulásának kockázata a TNF-antagonistákkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél.

TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél hepatosplenikus T-sejtes lymphoma (HSTCL) posztmarketing eseteiről számoltak be. A T-sejtes lymphomák ezen ritka típusa nagyon agresszív lefolyású és általában halálos kimenetelű megbetegedés. A jelentett TNF-antagonista esetek többsége Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő, serdülőkorú és fiatal felnőtt férfiaknál fordult elő. A diagnózis felállításakor vagy azt megelőzően ezen betegek majdnem mindegyike részesült azatioprinnal vagy 6-merkaptopurinral és egyidejűleg valamely TNF-antagonistával végzett

immunszuppresszív kezelésben. A hepatosplenikus T-sejtes lymphoma kialakulásának kockázata nem zárható ki Cimziával kezelt betegeknél.

Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)

Egy másik TNF-antagonista, az infliximab alkalmazását értékelő, feltáró klinikai vizsgálatban résztvevő, közepesen súlyos, illetve súlyos, krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő betegeknél több, főként a tüdőt, a fejet és a nyakat érintő malignitás előfordulásáról számoltak be az infliximabbal kezelt betegeknél, mint a kontroll csoportban. Mindegyik beteg erős dohányos volt. Ezért kellő elővigyázatosság szükséges, amikor TNF-antagonistát alkalmaznak COPD-ben szenvedő, illetve az erős dohányzás miatt malignitás fokozott kockázatának kitett betegeknél.

Pangásos szívelégtelenség

A Cimzia ellenjavallt közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben (lásd 4.3 pont). Egyéb TNF-antagonistákkal végzett klinikai vizsgálatban a pangásos szívelégtelenség rosszabbodását és a pangásos szívelégtelenség miatti mortalitás emelkedését figyelték meg. Pangásos szívelégtelenség eseteiről a Cimziával kezelt, reumatoid arthritisben szenvedő betegeknél is beszámoltak. A Cimzia kellő körültekintéssel alkalmazandó enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II osztály). A Cimzia-kezelést fel kell függeszteni azoknál a betegeknél, akiknél pangásos szívelégtelenség új tünetei alakulnak ki vagy a meglévő tünetek rosszabbodnak.

Haematologiai reakciók

Pancytopeniáról, beleértve az aplasticus anaemiát is, ritkán számoltak be a TNF-antagonistákkal kapcsolatosan. A vérrendszert érintő mellékhatásokat, többek között orvosilag jelentős cytopeniát (például leukopeniát, pancytopeniát és thrombocytopeniát) jelentettek a Cimziával összefüggésben (lásd 4.8 pont). Minden beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha vér dyscrasiákra vagy fertőzésekre utaló jelek vagy tünetek (például perzisztáló láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság) alakulnak ki náluk a Cimzia alkalmazása alatt. Az igazoltan jelentős haematologiai rendellenességekben szenvedő betegeknél megfontolandó a Cimzia-kezelés leállítása.

Neurológiai történések

A TNF-antagonisták alkalmazása ritkán összefüggésbe hozható új demyelinizációs betegség, többek között sclerosis multiplex kialakulásával, a meglévő rendellenesség klinikai tüneteinek exacerbációjával és/vagy a betegség radiográfiás bizonyítékának megjelenésével. Meglévő vagy nemrégiben kialakult demyelinizációs rendellenességben szenvedő betegnél a TNF-antagonista-terápia előnyeit és kockázatait alaposan mérlegelni kell a Cimzia-kezelés elkezdése előtt. Ritkán neurológiai megbetegedések eseteiről, többek között görcsrohamról, neuritisről és perifériás neuropathiáról számoltak be a Cimziával kezelt betegeknél.

Túlérzékenység

Ritkán súlyos túlérzékenységi reakciókról számoltak be a Cimzia beadását követően. E reakciók egy része a Cimzia első alkalmazását követően lépett fel. Amennyiben súlyos reakciók következnek be, a Cimzia adagolását azonnal fel kell függeszteni és megfelelő kezelést kell elindítani.

A Cimzia alkalmazásával kapcsolatosan csupán korlátozott adatok állnak rendelkezésre olyan betegek vonatkozásán, akiknél súlyos túlérzékenységi reakció lépett fel egy másik TNF-antagonistával szemben; ezeknél a betegeknél kellő óvatosság szükséges.

Latex-érzékenység

A Cimzia előretöltött injekciós toll eltávolítható kupakjának belsejében található tűvédő kupak természetes gumilátex-származékot tartalmaz (lásd 6.5 pont). A természetes gumilátex-szel való érintkezés súlyos allergiás reakciókat okozhat a latexre érzékeny személyeknél. A Cimzia előretöltött injekciós toll eltávolítható tűvédő kupakjában eddig nem mutattak ki természetes antigén hatású latex fehérjét. Mindazonáltal latex-érzékeny egyéneknél nem zárható ki teljesen a túlérzékenységi reakció lehetséges kockázata.

Immunszuppresszió

Mivel a tumornekrózis faktor (TNF) gyulladást vált ki és celluláris immunválaszt modulál, fennáll annak a lehetősége, hogy a TNF-antagonisták, köztük a Cimzia is, olyan fokú immunszuppressziót idéznek elő, ami befolyásolja a gazdaszervezet fertőzések és malignus folyamatok elleni védelmét.

Autoimmunitás

A Cimzia-kezelés antinukleáris antitestek (ANA) képződéséhez és nem gyakran lupus-szerű szindróma kialakulásához vezethet (lásd 4.8 pont). A hosszú távú Cimzia-kezelés autoimmun betegség kialakulására gyakorolt hatása nem ismert. Amennyiben a betegnél a Cimzia-kezelést követően lupus-szerű szindrómára utaló tünetek jelentkeznek, a kezelést fel kell függeszteni. A Cimziát célzottan, lupus populációban nem vizsgálták (lásd 4.8 pont).

Vakcinációk

A Cimziával kezelt betegek kaphatnak védőoltást, az élő vakcinák kivételével. A Cimziát kapó betegek vonatkozóan nem állnak rendelkezésre az élő vakcinációra adott válasszal vagy az élő vakcinák által átvitt másodlagos fertőzésekkel kapcsolatos adatok. Élő vakcinák nem alkalmazhatók a Cimziával egyidejűleg.

Egy rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végzett, placebokontrollos klinikai vizsgálatban hasonló antitest válaszreakciót figyeltek meg a Cimziával, illetve a placebóval kezelt csoportok esetében, amikor a Cimziával egyidejűleg pneumococcus poliszacharid vakcinát és influenza vakcinát alkalmaztak. Azoknál a betegeknél, akik Cimziát és egyidejűleg metotrexátot kaptak, kisebb volt a humorális válasz, mint azoknál, akiket csak Cimziával kezeltek. Ennek klinikai jelentősége nem ismert.

Egyéb biológiai gyógyszerek (biologics) egyidejű alkalmazása

Súlyos fertőzésekről és neutropeniáról számoltak be azokban a klinikai vizsgálatokban, amelyekben anakinrát (egy interleukin-1 antagonist) vagy abataceptet (egy CD28 modulátor) és egy másik TNF-antagonistát, etanerceptet alkalmaztak együtt, ugyanakkor az önmagában alkalmazott TNF-antagonista-terápiához képest nem voltak tapasztalhatók további előnyök. Az egyéb TNF-antagonisták és az abatacept- vagy anakinra-kezelések kombinációjakor tapasztalt mellékhatások jellemzői alapján hasonló toxicitás kialakulása várható az anakinra vagy abatacept, illetve más TNF-antagonista együttes alkalmazásakor. Ezért a certolizumab-pegol és anakinra vagy abatacept kombinált alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Sebészeti beavatkozás

A biztonságosságra vonatkozóan korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre a Cimziával kezelt betegeknél végzett műtéti beavatkozások tekintetében. A certolizumab-pegol 14 napos felezési idejét figyelembe kell venni a sebészeti beavatkozás tervezésekor. A műtéti beavatkozásra szoruló, Cimziával kezelt betegeknél szigorúan monitorozni kell a fertőzések esetleges kialakulását, és meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket.

Aktivált parciális thromboplastin-idő (aPTT) vizsgálat

Bizonyos véralvadás-vizsgálatokkal létrejövő interferenciát észleltek a Cimziával kezelt betegeknél. A Cimzia hamis, emelkedett aPTT vizsgálati eredményeket idézhet elő a véralvadási zavarokban nem szenvedő betegeknél. Ezt a hatást a Diagnostica Stago PTT-Lupus Anticoagulant (LA) és Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) Automate tesztjeinél, valamint az Instrumentation Laboratories HemosIL APTT-SP folyadék és HemosIL liofilizált szilícium-dioxid tesztjeinél figyelték meg. Egyéb aPTT vizsgálatok ugyancsak érintettek lehetnek. Nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy a Cimzia-kezelés *in vivo* is hatást gyakorolna a véralvadásra. A Cimzia-kezelést kapott betegek rendellenes véralvadási eredményeit fokozott odafigyeléssel kell értékelni. Thrombin-idő (TT) és prothrombin-idő (PT) vizsgálatokkal létrejövő interferenciát nem figyeltek meg.

Idősek

A klinikai vizsgálatokban, a fiatalabb egyénekhez képest egyértelműen nagyobb incidenciával fordultak elő fertőzések a 65 éves vagy idősebb alanyoknál, bár az idevonatkozó tapasztalatok

korlátozottak. Körültekintés szükséges az idős betegek kezelésekor és különös figyelmet kell szentelni a fertőzések előfordulásának.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Egy populációs farmakokinetikai analízis alapján a metotrexáttal, kortikoszteroidokkal, nem-szteroid gyulladásgátlókkal (NSAID-ok) és analgetikumokkal végzett egyidejű kezelés nem mutatott a certolizumab-pegol farmakokinetikájára gyakorolt hatást.

Certolizumab-pegol és anakinra vagy abatacept kombinációja nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Cimzia és metotrexát együttes alkalmazása nem gyakorolt szignifikáns hatást a metotrexát farmakokinetikájára. Vizsgálat-vizsgálat közötti összehasonlításban a certolizumab-pegol farmakokinetikája az egészséges egyéneknél előzőleg tapasztaltakhoz hasonlóan mutatkozott.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A Cimzia alkalmazásakor meg kell fontolni a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását a fogamzóképes nők esetében. Terhességet tervező nők esetében fel kell mérni a folyamatos Cimzia-kezelés klinikai szükségességét. Amennyiben a meghozott döntés alapján a fogamzás előtt a Cimziának ki kell ürülnie a szervezetből, akkor a fogamzásgátlást a legutolsó Cimzia-dózist követően 5 hónapig folytatni kell (lásd 5.2 pont).

Terhesség

Humán adatok

Prospektívan jelentett, ismert kimenetelű terhességekből rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1500, az első trimeszterben Cimzia-expozíciónak kitett terhesség) nem igazolt sem malformatív, sem feto/neonatalis toxicitást. Folyamatos adatgyűjtés folyik a farmakovigilanciai esetek jelentésével és egy terhességi regisztervizsgálattal.

Egy terhességi regisztervizsgálatban (az OTIS vizsgálatban) az élveszületett csecsemőknél a súlyos születési rendellenességek aránya 15/132 (11,4%) volt a legalább az első trimeszterben Cimziával kezelt nőknél, és 8/126 (6,3%) volt az ugyanilyen jelzett betegségben szenvedő, de Cimziával nem kezelt nőknél (relatív kockázat 1,85; 95%-os CI: 0,74-4,60). Hasonló összefüggés volt megfigyelhető, amikor a Cimziával kezelt nőket olyan nőkkel hasonlították össze, akik nem szenvedtek a Cimzia jóváhagyott indikációinak megfelelő betegségben (10/126 [7,9%] arány és relatív kockázat 1,65; 95%-os CI: 0,75-3,64). Nem azonosítottak a nagyobb vagy kisebb rendellenességeknél mintázatot. Nem azonosítottak major vagy minor születési rendellenességi mintázatot.

A Cimzia-val kezelt csoport és a két összehasonlító csoport között nem volt egyértelmű különbség a spontán abortusz, a súlyos vagy opportunista fertőzések, a kórházi kezelés, a nemkívánatos vakcinaoltási reakciók tekintetében azoknál a gyermekeknél, akiket 5 éves korukig követtek. A Cimzia-karon nem jelentettek halvaszületést vagy terhességmegszakítást, míg a betegségnek nem kitett karban 2 halvaszületést és 3 terhességmegszakítást jelentettek. Az adatok értelmezését befolyásolhatják a vizsgálat módszertani korlátai, beleértve a kis mintaméret és a nem randomizált elrendezést.

Egy, a terhesség alatt Cimzia-kezelésben részesülő 21 nő részvételével végzett klinikai vizsgálatban a certolizumab-pegol plazmakoncentrációja a nem terhes felnőtt betegeknél megfigyelt koncentrációtartományon belül volt (lásd 5.2 pont).

Egy klinikai vizsgálatban 16 nőt kezeltek certolizumab-pegollal (200 mg 2 hetente vagy 400 mg 4 hetente) a terhesség alatt. A 14 csecsemőnél a születéskor mért certolizumab-pegol plazmakoncentráció 13 mintában volt a kimutatási határ alatt (Below the Limit of Quantification, BLQ); egyetlen mintában volt 0,042 µg/ml, ahol a csecsemő/anya plazmakoncentráció aránya a születéskor 0,09% volt. A 4. és 8. héten az összes csecsemő plazmakoncentrációja a kimutatási határ alatt (BLQ) volt. Az alacsony certolizumab-pegol szintek klinikai jelentősége a csecsemők esetében

nem ismert. Az élő vagy élő attenuált vakcinák (például BCG-vakcina) beadása előtt ajánlott legalább 5 hónapot várni az anya terhesség alatti utolsó Cimzia-adását követően, kivéve, ha az oltás előnye egyértelműen meghaladja az élő vagy élő attenuált vakcinák csecsemők részére történő beadásának elméleti kockázatát.

Állatkísérletes adatok

Rágcsáló, patkány elleni (anti-rat) TNF-alfa-t alkalmazó állatkísérletek nem bizonyítottak a fertilitásra vagy a magzatra gyakorolt káros hatásokat. Ezek a bizonyítékok azonban a humán reprodukciós toxicitásra vonatkozóan nem elégségesek (lásd 5.3 pont). TNF-alfa-gátló hatása miatt a terhesség alatt adott Cimzia befolyásolhatja az újszülöttnél a normális immunválaszt.

Nem-klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a certolizumab-pegol homológ Fab-fragmensének placentán történő átjutási szintje alacsony vagy elhanyagolható (nincs Fc régiója) (lásd 5.3 pont).

A Cimzia alkalmazása a terhesség alatt megfontolható az anyára és a gyermekre vonatkozó előny-kockázat arány figyelembevételével. Nincs szükség dózismódosításra.

Szoptatás

A Cimzia a szoptatás időszakában alkalmazható.

17, Cimziával kezelt szoptató nő bevonásával végzett klinikai vizsgálatban a plazma certolizumab-pegol tartalma minimális mértékben jutott át az anyatejbe. A 24 órás periódus alatt a csecsemőbe jutó mennyiséget az anyai certolizumab-pegol dózis 0,04–0,30 %-ának becsülték. Továbbá, mivel a certolizumab-pegol egy, a szájon át történő alkalmazást követően a gastrointestinalis traktusban lebomló fehérje, a szoptatott csecsemőben az abszolút biohasznosulása várhatóan rendkívül alacsony.

Termékenység

A spermiumok motilitására gyakorolt hatást, valamint csökkent spermiumszámra utaló tendenciát figyeltek meg hím rágcsálóknál, anélkül, hogy ez a fertilitást érzékelhetően befolyásolta volna (lásd 5.3 pont).

A certolizumab-pegolnak az ondó minőségi paramétereire gyakorolt hatásának megállapítására végzett klinikai vizsgálatban 20 egészséges férfi vett részt, akik randomizálás után egyetlen szubkután 400 mg-os certolizumab-pegol adagot, illetve placebót kaptak. A 14 hetes utánkövetés folyamán nem észleltek az ondó minőségi paramétereire kifejtett, a certolizumab-pegol kezeléssel összefüggő hatást, placebóval összehasonlítva.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Cimzia kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Szédülés (többek között vertigo, látászavar és kimerültség) bekövetkezhet a Cimzia alkalmazását követően (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Rheumatoid arthritis

A Cimziát 4049, rheumatoid arthritisben szenvedő betegnél vizsgálták kontrollált, nyílt végű vizsgálatokban egészen 92 hónapon keresztül.

A placebokontrollos vizsgálatokban a Cimziát kapó betegek a placebocsoporthoz képest megközelítőleg négyszer hosszabb ideig voltak kitéve a gyógyszer hatásának. Ez az expozícióban jelentkező különbség elsődlegesen abból adódik, hogy a placebót kapó betegek nagyobb valószínűséggel hagyták abba idő előtt a kezelést. Ezen túlmenően az RA-I és RA-II vizsgálatokban kötelezően előírták a nem reagáló betegek kizárását a 16. héten, akiknek többsége placebót kapott.

A kontrollált klinikai vizsgálatok során a kezelést mellékhatások miatt felfüggeszteni kényszerülő betegek aránya 4,4% volt a Cimziával és 2,7% a placebóval kezelt betegeknél.

A leggyakoribb mellékhatások a „Fertőző betegségek és parazita-fertőzések” szervrendszer osztályba tartoztak. Fertőző betegségekről és parazita-fertőzésekről a Cimziát kapó betegek 14,4%-ánál és a placebóval kezelt betegek 8,0%-ánál, míg általános tünetekről, illetve az alkalmazás helyén fellépő reakciókról a Cimzia-kezelésben részesülők 8,8%-ánál, valamint a placebót szedő betegek 7,4%-ánál, a bőr és a bőr alatti szövet betegségeiről pedig a Cimziát kapó betegek 7,0%-nál és a placebóval kezelt betegek 2,4%-nál számoltak be.

Axiális spondyloarthritis

A Cimziát először 325, aktív axiális spondyloarthritisben (ideértve a spondylitis ankylopoeticát és a röntgennel nem igazolt axiális spondyloarthritis) szenvedő betegnél az AS001 klinikai vizsgálatban vizsgálták 4 éven át, amely egy 24 hetes placebokontrollos fázisból állt, amelyet egy 24 hetes dózis-vak periódus és egy 156 hetes nyílt kezelési periódus követett. A Cimziát ezt követően 317 röntgennel nem igazolt axiális spondyloarthritisben szenvedő betegnél vizsgálták egy placebokontrollos, 52 hétig tartó vizsgálatban (AS0006). A Cimziát vizsgálták axiális spondyloarthritisben szenvedő betegeknél is (ideértve a spondylitis ankylopoeticát és a röntgennel nem igazolt axiális spondyloarthritis) egy klinikai vizsgálatban legfeljebb 96 hétig, amely egy 48 hetes nyílt, bevezető fázisból állt (N=736), amelyet egy 48 hetes placebokontrollos fázis követett (N=313) tartós remisszióban lévő betegeknél (C-OPTIMISE). A Cimziát egy 96 hetes, nyílt elrendezésű vizsgálatban is tanulmányozták 89 olyan axiális spondyloarthritisben szenvedő beteg bevonásával, akiknek a kórtörténetében dokumentáltan szerepeltek anterior uveitises fellángolások. A betegek gyógyszerbiztonságossági profilja mind a 4 vizsgálatban összhangban volt a rheumatoid arthritisben szenvedő betegekével és a Cimziával szerzett korábbi tapasztalatokkal.

Arthritis psoriatica

A Cimziát 409, arthritis psoriaticában szenvedő betegnél a PsA001 klinikai vizsgálatban vizsgálták 4 éven át, amely egy 24 hetes placebokontrollos fázisból állt, amelyet egy 24 hetes dózis-vak periódus és egy 168 hetes nyílt kezelési periódus követett. A Cimziával kezelt, arthritis psoriaticában szenvedő betegek gyógyszerbiztonságossági profilja összhangban volt a rheumatoid arthritisben szenvedő betegekével és a Cimziával szerzett korábbi tapasztalatokkal.

Plakkos psoriasis

A Cimziát 1112, psoriasisban szenvedő betegnél kontrollált és nyílt kiterjesztésű vizsgálat keretében 3 éven át követték. A III. fázisú programban a kezdeti és fenntartó időszakokat egy 96 hetes nyílt elrendezésű kezelési időszak követte (lásd 5.1 pont). A 2 hetente alkalmazott 400 mg Cimzia és a 2 hetente alkalmazott 200 mg Cimzia hosszú távú biztonságossági profilja általában hasonló volt a Cimziával szerzett korábbi tapasztalatokkal.

A 16 héten át tartó kontrollos klinikai vizsgálatok során azoknak a betegeknél az aránya, akiknél súlyos nemkívánatos eseményeket tapasztaltak, 3,5% volt a Cimzia esetében, illetve 3,7% a placebónál.

Azoknak a betegeknél az aránya, akik abbahagyták a kezelést a kontrollált klinikai vizsgálatok során tapasztalt nemkívánatos események miatt, 1,5% volt a Cimzia készítménnyel kezelt betegeknél, illetve 1,4% a placebóval kezelt betegeknél.

A 16 hét során jelentett leggyakoribb mellékhatások a Fertőző betegségek és parazita-fertőzések szervrendszeri osztályokhoz tartoztak, amelyekről 6,1%-ban a Cimziát kapó betegeknél és 7%-ban a placebót kapó betegeknél számoltak be. Általános tüneteket és az alkalmazás helyén fellépő reakciókat a Cimziát kapó betegek 4,1%-ánál, illetve a placebót kapó betegek 2,3%-ánál jelentettek, valamint a bőr és a bőr alatti szövet betegségeiről és tüneteiről a Cimziát kapó betegek 3,5%-ánál, illetve a placebót kapó betegek 2,8%-ánál számoltak be.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az elsősorban a placebokontrollos klinikai vizsgálatok során tapasztalt, valamint a forgalomba hozatal után jelentkezett legalábbis valószínűleg a Cimzia-készítményhez köthető mellékhatások az alábbi

1. táblázatban kerültek felsorolásra gyakoriság és szervrendszeri osztály szerint. A gyakorisági kategóriák a következők szerint kerülnek meghatározásra: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert gyakoriságú (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat A klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatások

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Gyakori	bakteriális fertőzések (beleértve az abscessust) vírusfertőzések (beleértve a herpes zostert, papilloma vírust, influenzát is)
	Nem gyakori	sepsis (ideértve a több szervet érintő működési elégtelenséget és a septicus sokkot is), tuberculosis (beleértve a miliaris, disszeminált és extrapulmonaris betegséget is), gombás fertőzések (beleértve az opportunistá fertőzéseket is)
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Nem gyakori	vérképzőrendszeri és nyirokrendszeri rosszindulatú betegségek (beleértve a lymphomát és a leukaemiát is), szolid szerv-tumороk, nem-melanoma jellegű bőrrák, precarcinomás léziók (beleértve az orális leukoplakiát, melanocytás nevust is), benignus tumorok és ciszták (ideértve a bőr papillomát is)
	Ritka	emésztőrendszeri tumorok, melanoma
	Nem ismert	Merkel-sejtes carcinoma*, Kaposi-sarcoma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	eosinophiliás betegségek, leukopenia (beleértve a neutropaeniát, lymphopaeniát is)
	Nem gyakori	anaemia, lymphadenopathia, thrombocytopaenia, thrombocytosis
	Ritka	pancytopaenia, splenomegalia, erythrocytosis, abnormális fehérvérsejt morfológia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	vasculitisek, lupus erythematosus, gyógyszer-túlérzékenység (beleértve az anaphylaxiás shockot is), allergiás megbetegedések, autoantitest pozitívitás
	Ritka	angioneuroticus oedema, sarcoidosis, szérumbetegség, panniculitis (beleértve az erythema nodosumot is), a dermatomyositis tüneteinek romlása **
Endokrin betegségek és tünetek	Ritka	pajzsmirigy megbetegedések
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	elektrolit-egyensúly zavarok, dyslipidaemia, étvággal kapcsolatos rendellenességek, a testtömeg változásai
	Ritka	haemosiderosis
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	szorongás és hangulatváltozások (beleértve a társuló tüneteket is)
	Ritka	öngyilkossági kísérlet, delírium, mentális zavar
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	fejfájás (többek között migrén), érzékelési zavarok
	Nem gyakori	perifériás neuropathiák, szédülés, tremor

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Mellékhatások
	Ritka	görcsroham, agyideggyulladás, koordináció- vagy egyensúlyzavar
	Nem ismert	sclerosis multiplex*, Guillain-Barré szindróma*
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	látászavarok (beleértve a látásromlást is), szem- és szemhéj fájdalom, könnyelválasztási rendellenességek
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	tinnitus, vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	cardiomyopathiák (többek között szívelégtelenség), ischaemias coronariabetegségek, arrythmiák (beleértve a pitvarfibrillációt is), palpitatiók
	Ritka	pericarditis, atrioventricularis blokk
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	hypertensio
	Nem gyakori	haemorrhagia vagy vérzés (bárhonnan eredő) hypercoagulatio (beleértve a thrombophlebitist, pulmonalis emboliát is), syncope, oedema (ideértve a perifériás, facialis oedemát is), ecchymosisok (beleértve a haematomát és petechiákat is)
	Ritka	cerebrovascularis történés, arteriosclerosis, Raynaud betegség, livedo reticularis, telangiectasia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem gyakori	asthma és a járulékos tünetek, pleuralis effusio és tünetei, légúti congestio és inflammatio, köhögés
	Ritka	interstitialis tüdőbetegség, pneumonitis,
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	nausea
	Nem gyakori	ascites, gastrointestinalis ulceratio és perforáció, gastrointestinalis traktus gyulladása (bárhonnan), stomatitis, dyspepsia, abdominalis distensio, oropharyngealis szárazság
	Ritka	odynophagia, hypermotilitás,
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	hepatitis (beleértve az emelkedett májenzim értékeket is)
	Nem gyakori	hepatopathia (beleértve a cirrhosist is), cholestasis, emelkedett vér bilirubinszint
	Ritka	cholelithiasis,
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	bőrkiütés
	Nem gyakori	alopecia, újonnan kialakuló vagy súlyosbodó psoriasis (beleértve a psoriasis pustulosa palmoplantarist is) és járulékos állapotok, dermatitis és ekcéma verejtékmirigy rendellenességek, bőrfekély, fényérzékenység, acne, a bőr elszíneződése, száraz bőr, köröm, körömágy betegségek,
	Ritka	bőr exfoliatio és desquamatio, hólyagosodás, a haj textúrájának megváltozása, Stevens—Johnson-szindróma **, erythema multiforme , lichenoid reakciók

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Mellékhatások
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	izombetegségek, a vér emelkedett kreatin-foszfokináz értékei,
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	vesekárosodás, vér a vizeletben, hólyag és húgycső tünetek
	Ritka	nephropathia (beleértve a nephritist is)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	a menstruációs ciklussal és az uterus vérzéses rendellenességei (beleértve az amenorrhéát is), az emlők betegségei
	Ritka	szexuális diszfunkció
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	pyrexia, fájdalom (bárhol jelentkező), asthenia, pruritus (bárhol jelentkező), az injekció beadásának helyén fellépő reakció
	Nem gyakori	hidegrázás, influenza-szerű megbetegedés, megváltozott hőérzékelés, éjszakai veritékezés, bőrpír
	Ritka	fistula (bárhol elhelyezkedő)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nem gyakori	a vér emelkedett alkalikus-foszfatázszintje, megnyúlt alvadási idő
	Ritka	emelkedett húgysavszint a vérben
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nem gyakori	bőrsérülések, meglassult sebgyógyulás

*Ezek a mellékhatások a TNF-antagonista gyógyszerosztályra vonatkoznak, a certolizumab-pegollal kapcsolatos incidencia azonban nem ismert.

** Ezek a mellékhatások a TNF-antagonisták gyógyszerosztályával vannak összefüggésben.

A következőkben felsorolt, további mellékhatásokat egyéb indikációkban nem gyakran észlelték a Cimziával kapcsolatosan; gastrointestinalis stenosis és obstrukciók, általános fizikai állapotromlás, spontán abortusz és azoospermia.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések

A fertőzések új eseteinek előfordulási gyakorisága placebokontrollos rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatokban 1,03/betegév volt a Cimzia-kezelés alatt állóknál és 0,92/betegév a placebo-terápiában részesülő betegeknél. A fertőzések elsősorban felső légúti fertőzések, húgyúti fertőzések, alsó légúti fertőzések és herpes vírus fertőzések voltak (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A placebokontrollos, rheumatoid arthritisben végzett klinikai vizsgálatok során több esetben fordult elő új, súlyos fertőzés a Cimzia kezelési csoportban (0,07/betegév; minden dózisban), mint a placebónál (0,02/betegév). A leggyakoribb súlyos fertőzések között szerepelt a tüdőgyulladás és a tuberculosis. A súlyos fertőzések közé sorolhatók az invazív opportunist fertőzések is (például pneumocystis, fungalis eredetű oesophagitis, nocardiosis és disseminált herpes zoster). Nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy elnyújtott idejű expozíció mellett emelkedne a fertőzések kockázata (lásd 4.4 pont).

Psoriasisnál a placebokontrollos klinikai vizsgálatok során tapasztalt fertőzések új eseteinek előfordulási aránya 1,37 volt betegévenként a Cimzia-kezelésben részesült összes betegnél, illetve 1,59 betegévenként a placebóval kezelt betegeknél. A fertőzések elsősorban a felső légúti fertőzésekből és a vírusfertőzésekből (beleértve a herpeszfertőzéseket is) tevődtek össze. A súlyos fertőzések előfordulása 0,02 volt betegévenként a Cimziával kezelt betegeknél. Nem számoltak be súlyos fertőzésről a placebóval kezelt betegeknél. Nincs bizonyíték a fertőzések fokozott kockázatára folytatódó expozíció mellett.

Malignitások és lymphoproliferatív megbetegedések

A 9277 betegévet képviselő, összesen 4049 beteg bevonásával végzett Cimzia RA klinikai vizsgálatokban, a bőr nem-melanoma elváltozásait nem számítva, 121 esetben figyelték meg malignitás kialakulását, amelyekből 5 lymphoma volt. A rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatokban a lymphoma előfordulási gyakorisága 0,05/100 betegév, a melanomáé pedig 0,08/100 betegév volt a Cimziával kezelteknél (lásd 4.4 pont). A III. fázisú arthritis psoriatica klinikai vizsgálatban egy lymphomás esetet is megfigyeltek.

A nem-melanoma típusú bőrrák kivételével, 11 malignus elváltozást figyelték meg, beleértve 1 lymphoma esetet is, a Cimzia psoriasis klinikai vizsgálataiban során, amelyekben összesen 1112 beteget kezeltek, ami 2300 betegévet képvisel.

Autoimmunitás

Rheumatoid arthritisben végzett, kulcsfontosságú (pivótális) vizsgálatokban a kiinduláskor ANA negatív betegek közül a Cimziával kezeltek közül 16,7% -nál alakult ki pozitív ANA-titer, összehasonlítva a placebocsoport 12,0%-ával. A kiinduláskor anti-dsDNA antitest negatív alanyok közül a Cimziával kezelteknél 2,2%-ban alakult ki pozitív anti-dsDNA antitest titer, összehasonlítva a placebocsoport alanyainál mért 1,0%-kal. Mindkét placebokontrollos, nyílt, nyomon követéses rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatban esetenként (nem gyakran) beszámoltak lupus-szerű szindróma előfordulásáról. Ritkán jelentették egyéb immunmediált állapotok kialakulását; a Cimziával való ok-okozati összefüggés azonban nem ismert. A hosszú távú Cimzia-kezelés autoimmun betegségek kialakulására gyakorolt hatása nem ismert.

Az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A placebokontrollos rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatokban a Cimziával kezelt betegek 5,8%-ánál alakult ki az alkalmazás helyén fellépő reakció, például erythema, viszketés, haematoma, fájdalom, duzzanat vagy véraláfutás, összehasonlítva a placebót kapó betegekénél tapasztalt 4,8%-kal. Az injekció beadásának helyén a Cimzia-kezelésben részesülő betegek 1,5%-ánál jelentkezett fájdalom, amelyek közül egyik sem tette szükségessé a kezelés felfüggesztését.

Kreatin-foszfokináz emelkedés

A kreatin-foszfokináz (CPK) emelkedésének gyakorisága általában magasabb volt az axSpA-ban szenvedő betegekénél, az RA populációval összehasonlítva. A gyakoriság mind a placebóval kezelt betegekénél (2,8% az axSpA, illetve 0,4% a RA populációban), mind a Cimziával kezelt betegekénél magasabb volt (4,7% az axSpA, illetve 0,8% a RA populációban). A CPK emelkedése az axSpA vizsgálatban általában enyhe vagy közepes mértékű, átmeneti jellegű és ismeretlen klinikai jelentőségű volt, és nem fordult elő olyan eset, amely a vizsgálatból való kivonáshoz vezetett volna.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Klinikai vizsgálatok során nem figyelték meg dózislimitáló toxicitást. Többszörös, akár 800 mg-os szubkután, illetve 20 mg/ttkg intravénás dózisokat is alkalmaztak. Túlادagoláskor a beteg szoros monitorozása ajánlott a nemkívánatos reakciók, illetve mellékhatások tekintetében, valamint azonnali megfelelő tüneti kezelés elindítása szükséges.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunszuppresszánsok, tumornekrózis faktor alfa (TNF-alfa) inhibitorok, ATC-kód: L04AB05

Hatásmechanizmus

A Cimzia nagyfokú affinitással rendelkezik a humán TNF-alfa-hoz és 90 pM disszociációs konstanssal (KD) kötődik hozzá. A TNF-alfa a gyulladást előidéző egyik kulcs-citokinin, amely központi szerepet játszik a gyulladásos folyamatban. A Cimzia szelektíven semlegesíti a TNF-alfa-t (4 ng/ml IC90 elegendő a humán TNF-alfa gátlásához, *in vitro* L929 rágszáló fibrosarcoma citotoxicitás vizsgálatban) de nem neutralizálja a lymphotoxin alfa-t (TNF-béta).

A Cimzia kimutatottan dózisfüggő módon semlegesíti a membránhoz kötött, oldható humán TNF-alfa-t. Monocyta és Cimzia együttes inkubációja a lipopoliszacharid (LPS)-indukálta TNF-alfa- és IL1-béta- termelés dózisfüggő gátlását eredményezte humán monocytákban.

A Cimzia nem tartalmazza a teljes antitestben normális körülmények között jelen lévő kristályosítható fragmentum (Fc) régiót, ezért *in vitro* nem fixálja a komplementet, illetve nem okoz antitestfüggő, sejtmediált citotoxicitást. Nem indukál apoptosist *in vitro* humán perifériás vérből vett monocytákban vagy lymphocytaiban, továbbá nem idéz elő neutrophil degranulációt. A Cimzia nem kötődik a reumatoid faktorhoz (RF, egy autoantitest, amely az IgG-k Fc régiójával lép kölcsönhatásba), nem képez immunkomplexeket az RF-fel, és *in vitro* körülmények között nem kerül makrofág-mediált, RF-függő eliminációra.

Klinikai hatásosság

Rheumatoid arthritis

A Cimzia hatásosságát és biztonságosságát 2 randomizált, placebokontrollos, kettős vak klinikai vizsgálatban értékelték 18 éves, illetve ennél idősebb olyan betegeknek, akiknél az aktív rheumatoid arthritis diagnózisát az American College of Rheumatology (ACR) következő kritériumai szerint állították fel; RA-I (RAPID 1) és RA-II (RAPID 2) A betegek mindegyikének legalább 9 vagy ennél több ízülete volt duzzadt és érzékeny, továbbá a kiindulást megelőzően legalább 6 hónapja szenvedtek aktív RA-ben. A Cimziát mindkét vizsgálatban szubkután alkalmazták orálisan adagolt MTX-szel kombinálva, minimum 6 hónapig, stabil, 2 hónapon keresztül legalább heti 10 mg-os dózisokban. Az MTX-szen kívül egyéb DMARD és Cimzia kombinációjáról nincsenek tapasztalatok.

A Cimzia hatásosságát és biztonságosságát randomizált, placebokontrollos, kettős vak klinikai vizsgálatban (C-EARLY) értékelték DMARD-naív, aktív RA-ban szenvedő felnőtt betegeknek. A C-EARLY vizsgálatban olyan 18 éves, illetve ennél idősebb betegek vettek részt, akiknek legalább 4 vagy ennél több ízülete volt duzzadt és érzékeny, és akiknél egy éven belül közepesen súlyos vagy súlyos, aktív és progresszív RA-t diagnosztizáltak (a 2010-es ACR / European League Against Rheumatism (EULAR) besorolási kritériumai alapján). A vizsgálat kezdetén a betegek diagnózisától eltelt idő átlagosan 2,9 hónap volt, és a betegek DMARD-naívak voltak (beleértve a MTX-et is). Mind a Cimziával, mind pedig a placebóval kezelt csoportban a 0. héten MTX adagolását kezdték el (heti 10 mg-os dózisban), amit a 8. hétig fokozatosan emeltek a maximális tolerálható dózis eléréséig (a megengedett minimális dózis: 15 mg/hét, a megengedett maximális dózis: 25 mg/hét volt), és ezt az adagot a vizsgálat során végig fenntartották (a MTX átlagos dózisa a 8. hét után a placebo esetében 22,3 mg, a Cimzia-csoportban pedig 21,2 mg volt).

2. táblázat A klinikai vizsgálat ismertetése

Vizsgálat száma	Betegszám	Aktív adagolási séma	A vizsgálat céljai
RA-I (52 hét)	982	400 mg (a 0.,2.,4. héten) MTX-szel 200 mg vagy 400 mg kéthetente MTX-szel	A kezelés értékelése jelek és tünetek tekintetében, továbbá a strukturális károsodás megakadályozása. Közös elsődleges végpontok: ACR 20 a 24. héten és a kiinduláshoz képest az mTSS változása az 52. héten
RA-II (24 hét)	619	400 mg (a 0.,2.,4. héten) MTX-szel 200 mg vagy 400 mg kéthetente MTX-szel	A kezelés értékelése jelek és tünetek tekintetében továbbá a strukturális károsodás megakadályozása. Elsődleges végpont: ACR 20 a 24. héten.
C-EARLY (52 hét)	879	400 mg (a 0.,2.,4. héten) MTX-szel 200 mg kéthetente MTX-szel	A kezelés értékelése a panaszok és tünetek tekintetében, továbbá a strukturális károsodás megakadályozása a DMARD-naív betegeknél. Elsődleges végpont: tartós remisszióban* levő betegek aránya az 52. héten.

mTSS: módosított összes Sharp pontszám (modified Total Sharp Score)

*A tartós remisszió definíciója az 52. héten: a DAS28[ESR] < 2,6 mind a 40., mind az 52. héten.

Panaszok és tünetek

Az RA-I és RA-II klinikai vizsgálat eredményei a 3. táblázatban láthatók. Mindkét vizsgálatban már az első, illetve a második héttől kezdődően statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányú ACR 20 és ACR 50 válasz volt elérhető a placebohoz képest. Ezek a terápiás válaszok végig fennmaradtak az 52 (RA-I), illetve a 24 hét során (RA-II). Az RA-I-ben kezdetben aktív kezelésre randomizált 783 beteg közül 508 fejezte be az 52 hetes placebokontrollos kezelést és lépett be a nyílt végű kiterjesztett vizsgálatba. Közülük 427 fejezte be a 2 éves, nyílt végű további vizsgálatot, náluk összesen 148 héten át tartott a Cimzia expozíció. A megfigyelt ACR 20 válaszarány ebben az időpontban 91% volt. A DAS28 (ESR) kiinduláshoz mért csökkenése (RA-I) ugyancsak szignifikánsan magasabb ($p < 0,001$) volt az 52. héten (RA-I), illetve a 24. héten (RA-II) a placebóval összehasonlítva és végig fennmaradt a RA-I nyílt végű, kiterjesztett vizsgálatának két éve alatt.

3. táblázat ACR válaszok az RA-I és RA-II klinikai vizsgálatokban

	RA-I vizsgálat Metotrexáttal kombinálva (24 és 52 hét)		RA-II vizsgálat Metotrexáttal kombinálva (24 hét)	
Válasz	Placebo + MTX N = 199	Cimzia 200 mg + MTX kéthetente N = 393	Placebo + MTX N = 127	Cimzia 200 mg + MTX kéthetente N = 246
ACR 20				
24. hét	14%	59%**	9%	57%**
52. hét	13%	53%**	N/A	N/A
ACR 50				
24. hét	8%	37%**	3%	33%**
52. hét	8%	38%**	N/A	N/A
ACR 70				
24. hét	3%	21%**	1%	16%*
52. hét	4%	21%**	N/A	N/A
Jelentős klinikai válasz ^a	1%	13%**		

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

^a. A jelentős klinikai válasz definíciója: ACR 70 válasz elérése minden értékeléskor, folyamatosan, 6 hónapon keresztül.

A kezelések összehasonlításakor Wald p-értékekre hivatkoztak, melyeket a kezelésre és régiókra vonatkozó tényezőkön alapuló logisztikai regresszió alkalmazásával állapítottak meg.

A százalékos válaszarány az adatokat szolgáltató egyének számán (n) alapszik, addig a végpontig vagy időpontig, amely N-től eltérő lehet.

A C-EARLY vizsgálat teljesítette az elsődleges és a kulcsfontosságú másodlagos végpontjait. A vizsgálat legfontosabb eredményeit a 4. táblázat mutatja be.

4. táblázat: C-EARLY vizsgálat: a tartós remisszióban levő és a tartósan alacsony betegségaktivitású betegek százalékos aránya az 52. héten

Válasz	Placebo+MTX N = 213	Cimzia 200 mg + MTX N = 655
Tartós remisszió* (DAS28(ESR) < 2,6 mind a 40., mind az 52. héten)	15,0%	28,9%**
Tartósan alacsony betegségaktivitás (DAS28(ESR) ≤ 3,2 mind a 40., mind az 52. héten)	28,6%	43,8%**

*A C-EARLY vizsgálat elsődleges végpontja (az 52. hétig)

Teljes elemzett halmaz, a hiányzó adatok esetében a non-responder imputálás módszert alkalmazták.

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

A p-értéket egy logisztikus regressziós modellel becsülték, a kezelésre, a régióra és a vizsgálat kezdetén az RA diagnózisa óta eltelt időre (≤ 4 hónap vs > 4 hónap) vonatkozó faktorokkal.

A Cimzia+MTX csoport betegeinél már a 2. héten a DAS 28 (ESR) kiindulási értékéhez viszonyított, nagyobb mértékű csökkenését figyelték meg, mint a placebo+MTX csoport esetében, és ez folytatódott az 52. hétig ($p < 0,001$ minden viziten). A remisszió (DAS28(ESR) < 2,6), az alacsony betegségaktivitási (Low Disease Activity) állapot (DAS28(ESR) ≤ 3,2), az ACR50 és az ACR70 vizitenkénti értékelése azt igazolta, hogy a Cimzia+MTX kezelés gyorsabb és nagyobb válaszokat eredményezett, mint a placebo+MTX kezelés. Ezek az eredmények fennmaradtak a DMARD-naív betegek 52 hetes kezelése folyamán.

Röntgennel igazolt válasz

Az RA-I-ben az ízületi struktúra-károsodását az 52. héten röntgennel igazolt módszerekkel mérték és az mTSS, illetve komponenseinek változásával, az eróziós pontszámmal, továbbá az ízületi rés szűkületi (JSN) pontszámmal fejezték ki, és hasonlították össze a kiindulási értékekkel. A Cimziát kapó betegek, a placebóval kezeltékhez képest szignifikánsan kisebb mértékű, röntgennel igazolt progressziót mutattak a 24., illetve 52. héten (lásd a 5. táblázat). A placebocsoportban a betegek 52%-ánál nem következett be röntgennel igazolt progresszió (mTSS ≤ 0,0) az 52. héten, szemben a Cimzia 200 mg-ot kapó kezelési csoport 69%-os arányával.

5. táblázat Az RA-I 12 hónapja alatt bekövetkezett változások

	Placebo + MTX N = 199 Átlag (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 393 Átlag (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Átlagos különbség
mTSS			
52. hét	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Eróziós pontszám			
52. hét	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
JSN pontszám			
52. hét	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

a p-értékek 0,001-nél kisebbek voltak mind az mTSS-re, mind az erózióra vonatkozóan és ≤ 0,01 mindkét időpontban a JSN pontszám esetében. Minden egyes mérésben egy

variancia-kovariancia-elemzést (ANCOVA) csatoltak a kiinduláshoz képest rangsorolt változásokhoz, amelyekben tényezőként a régió és a kezelés szerepelt, illetve a kiindulási besorolás, mint kovariáns

Az RA-I-ben kezdetben aktív kezelésre randomizált 783 beteg közül 508 fejezte be az 52 hetes placebokontrollos kezelést és lépett be a nyílt végű kiterjesztett vizsgálatba.

A strukturális károsodás progressziójának tartós gátlását igazolták a fenti betegek 449 fős alcsoportjában, akik legalább 2 évig folytatták a Cimzia-kezelést (RA-I, illetve nyílt végű kiterjesztett vizsgálat) és értékelhető adatokat szolgáltatottak a kétéves periódus végén.

A C-EARLY vizsgálatban a Cimzia+ MTX kezelés - összehasonlítva a placebo+MTX-tal - gátolta a röntgennel igazolt progressziót az 52. héten (lásd 6. táblázat). A placebo+MTX csoport betegeinek 49,7%-ánál nem tapasztaltak röntgennel igazolt progressziót az 52. héten (változás az mTSS-ben: $\leq 0,5$), szemben a Cimzia+MTX csoport 70,3%-ával ($p < 0,001$).

6. táblázat Röntgennel igazolt változás az 52. héten a C-EARLY vizsgálatban

	Placebo +MTX N = 163 Átlag (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Átlag (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo +MTX Különbség*
mTSS 52. hét	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005; -0,500)
Eróziós pontszám 52. hét	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508; -0,366)
JSN pontszám 52. hét	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000; 0,000)

Röntgennel igazolt halmaz, lineáris extrapolációval.

*A változás Hodges-Lehmann-féle pontbecslése és 95%-os aszimptotikus konfidencia intervallum (Moses).

**Cimzia+MTX vs placebo+MTX $p < 0,001$. A p-értéket egy ANCOVA modellel becsülték, figyelembe véve a kezelés, a régió és a vizsgálat kezdetén az RA diagnózisa óta eltelt idő rangsorát (≤ 4 hónap vs > 4 hónap) mint faktorokat és a kiindulási rangsort mint kovariánst.

Fizikai funkcióban mérhető válasz és az egészséggel kapcsolatos eredmények

Az RA-I és RA-II során a Cimzia-kezelésben részesülő betegek, a placebóval összevetve, az Egészségi Állapot Kiértékelő Kérdőív Rokkantsági Index (Health Assessment Questionnaire – Disability Index [HAQ-DI]) és a fáradtságot (kimerültséget) jelző Kimerültség Értékesítő Skála (Fatigue Assessment Scale [FAS]) alapján jelentős javulásról számoltak be a fizikai funkciók terén az első héttől kezdődően, egészen a vizsgálatok befejezéséig. A Cimziával kezelt betegek a placebóhoz képest mindkét vizsgálatban szignifikánsan nagyobb mértékű javulást jeleztek az SF-36 kérdőív Fizikai és Mentális Komponens Összesítőjében (Physical and Mental Component Summary), továbbá minden terület pontszámai alapján. A fizikai funkciókban, illetve az egészséggel kapcsolatos életminőségben (HRQoL) bekövetkezett javulások további 2 évig fennmaradtak az RA-I kiterjesztett, nyílt végű vizsgálatában. A placebo-terápiában részesülőkhöz képest a Cimziával kezelt betegek statisztikailag szignifikáns javulásról számoltak be a Munka Termelékenységének Felmérése során.

A C-EARLY vizsgálatban a Cimzia+MTX-szel kezelt betegek az 52. héten a fájdalom jelentős javulásáról számoltak be az arthritises fájdalom beteg által történő értékelése (Patient Assessment of Arthritis Pain - PAAP) alapján: - 48,5 vs - 44,5 (a legkisebb négyzetek módszere szerinti átlag) ($p < 0,05$).

DoseFlex klinikai vizsgálat:

A Cimzia kétféle adagolásának (kéthetenként 200 mg és négyhetenként 400 mg) hatásosságát és biztonságosságát placebóval összehasonlítva értékelték egy 18 hetes, nyílt, bevezető („run-in”) fázisban és egy 16 hetes, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban, melyben olyan, ACR kritériumok alapján diagnosztizált, aktív rheumatoid arthritisben szenvedő betegek vettek részt, akik MTX-re nem megfelelően reagáltak.

A betegek a vizsgálat kezdeti, nyílt periódusában a 0., a 2. és a 4. héten 400 mg Cimzia telítő dózist, majd kéthetenként 200 mg Cimziát kaptak. A 16. héten reszpondernek bizonyuló (ACR 20 választ elérő) betegeket a 18. héten randomizálták kéthetenként 200 mg Cimziára, négyhetenként 400 mg Cimziára, illetve placebóra, MTX-tal kombinálva további 16 héten át (a teljes vizsgálati időtartam: 34 hét). Az aktív bevezető („run-in”) periódust követően ez a 3 csoport jól kiegyensúlyozott volt a klinikai válasz tekintetében (ACR 20: 83-84% a 18. héten).

A vizsgálat elsődleges végpontja az ACR 20 reszpondernek aránya volt a 34. héten. A 34. heti eredményeket az 7. táblázat mutatja be. A 34. héten mindkét Cimzia-adagolás tartós klinikai választ és a placebóval összehasonlítva statisztikailag szignifikáns különbséget mutatott. Az ACR 20 végpontot mind a kéthetenként adott 200 mg, mind a négyhetenként adott 400 mg Cimzia esetében elérték.

7. táblázat A 34. heti ACR válasz a DoseFlex klinikai vizsgálatban

Kezelés a 0-16. hét között	400 mg Cimzia + MTX a 0., a 2. és a 4. héten, majd 200 mg Cimzia + MTX kéthetenként		
Randomizált, kettős vak kezelés a 18-34. hét között	Placebo + MTX	200 mg Cimzia + MTX kéthetenként	400 mg Cimzia + MTX négyhetenként
	N = 69	N = 70	N = 69
ACR 20	45%	67%	65%
p-érték*	N/A	0,009	0,017
ACR 50	30%	50%	52%
p-érték*	N/A	0,020	0,010
ACR 70	16%	30%	38%
p-érték*	N/A	0,052	0,005

N/A = nem alkalmazható

* A Cimzia 200 mg vs. placebo és a Cimzia 400 mg vs. placebo összehasonlítások Wald p-értékeit egy logisztikai regressziós modellel becsülték, kezelésre vonatkozó faktorokkal.

Axiális spondyloarthritis (röntgennel nem igazolt axiális spondyloarthritis és spondylitis ankylopoetica alpopulációk)

AS001

A Cimzia hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban (AS001) értékelték 325, legalább 18 éves olyan betegnél, aki az Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) axiális spondyloarthritisre vonatkozó besorolási feltételei szerint legalább 3 hónapja szenved felnőttkori, aktív axiális spondyloarthritisben. A teljes axiális spondyloarthritisben szenvedő populáció alcsoportokat foglalt magában, a röntgennel igazolt spondylitis ankylopoeticat (AS) (más néven röntgennel igazolt axiális spondyloarthritis), illetve azt, amelyben nem volt röntgennel igazolt axiális spondyloarthritis, [nr-axSpA]. A betegeknek a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 -es értéke, a gerincfájdalomnak a 0-tól 10-ig terjedő Numerical Rating Scale (NRS) skálán mért ≥ 4 -es értéke szerint, valamint a megemelkedett CRP vagy a Mágneses Rezonancia Képfalkotással (MR) frissen igazolt sacroileitis alapján betegségük aktív volt. A betegek nem tolerálták vagy nem megfelelően reagáltak legalább egy NSAID-re. Összesen a betegek 16%-a részesült korábban TNF-gátló kezelésben. A betegeket a Cimzia 400 mg-os telítő dóziséval vagy placebóval kezelték a 0., 2. és 4. héten (mindkét kezelés esetében), majd kéthetenként adott 200 mg Cimziával, vagy négyhetenként adott 400 mg Cimziával, illetve placebóval folytatták a kezelést. A betegek 87,7%-a egyidejűleg NSAID-t kapott. Az elsődleges hatásossági végpont a 12. héten mért ASAS20 válaszarány volt.

A vizsgálat 24 hetes kettős vak, placebokontrollos kezelési periódusát egy 24 hetes dózis-vak kezelési periódus és egy 156 hetes nyílt kezelési periódus követte. A vizsgálat maximális időtartama 204 hét volt. Az összes beteg Cimzia-kezelésben részesült mind a dózis-vak, mind a nyílt követési periódusban. Összesen 199 beteg (a randomizált betegek 61,2%-a) vett részt a vizsgálatban a 204. hétig.

Legfontosabb hatásossági eredmények

Az AS001 klinikai vizsgálat 12. hetében a kéthetenként 200 mg Cimziával kezelt betegek 58%-a és a négyhetenként 400 mg Cimziával kezelt betegek 64%-a érte el az ASAS20 választ, összehasonlítva a placebóval kezelt betegek 38%-ával ($p < 0,01$). A teljes populációban az ASAS20 reszponderek százalékos aránya az 1. héttől a 24. hétig minden viziten ($p \leq 0,001$ valamennyi viziten) klinikai szempontból releváns és szignifikánsan magasabb volt a kéthetenként 200 mg Cimziával és a négyhetenként 400 mg Cimziával kezelt csoportban, a placebocsoporthoz képest. A 12. és a 24. héten az ASAS40 reszponderek aránya magasabb volt a Cimziával kezelt csoportban, a placebóval összehasonlítva.

Hasonló eredményeket kaptak mind a spondylitis ankylopoetica, mind a röntgennel nem igazolt axiális spondyloarthritis alcsoportokban. A nőbetegek ASAS20 válasza statisztikailag nem különbözött szignifikánsan a placebótól a 12. heti időpontig, csak azt követően.

Az ASAS 5/6, a Részleges Remisszió és a BASDAI-50 esetében statisztikailag szignifikáns javulást tapasztaltak a 12. és a 24. héten, és ez mind a teljes populációban, mind az alcsoportokban a 48. hétig fennmaradt. Az AS001 klinikai vizsgálat legfontosabb hatásossági eredményeit az 8. táblázat mutatja be.

Azoknál a betegeknél, akik bennmaradtak a vizsgálatban, az összes fent említett javulás megmaradt a 204. hétig, minden bevont betegnél és az alcsoportokban is.

8. táblázat Az AS001 klinikai vizsgálat legfontosabb hatásossági eredményei (a betegek százalékában)

Paraméterek	Spondylitis ankylopoetica (AS)		Röntgennel nem igazolt axiális spondyloarthritis		Axiális spondyloarthritis teljes populáció	
	Placebo N = 57	Cimzia, összes adagolási típus ^(a) N = 121	Placebo N = 50	Cimzia, összes adagolási típus ^(a) N = 97	Placebo N = 107	Cimzia, összes adagolási típus ^(a) N = 218
ASAS20^(b,c)						
12. hét	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
24. hét	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40^(c,d)						
12. hét	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
24. hét	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(c,d)						
12. hét	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
24. hét	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Részleges remisszió^(c,d)						
12. hét	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
24. hét	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI 50^(c,d)						
12. hét	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
24. hét	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

^(a) Cimzia összes adagolási típus = 400 mg telítő dózissal történő kezelés a 0., 2. és 4. héten, majd kéthetenként 200 mg Cimzia, illetve négyhetenként 400 mg Cimzia adagolás

^(b) Az eredmények a randomizált halmazból származnak

^(c) A kezelések összehasonlításakor a Wald p-értékekre hivatkoztak, logisztikai regressziót alkalmazva, a kezelésre és a régióra vonatkozó faktorokkal.

^(d) Teljes elemzett halmaz

NA = Nem áll rendelkezésre

* $p \leq 0,05$, Cimzia placebóval összehasonlítva

** $p < 0,001$, Cimzia placebóval összehasonlítva

A gerinc mozgékonyága

A gerinc mozgékonyágát kettős vak placebokontrollos periódusban a BASMI segítségével állapították meg több időpontban, a kiinduláskor, a 12. héten és a 24. héten. A Cimziával kezelt betegeknek a kiindulást követő minden vizit alkalmával klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns különbséget mutattak ki a placebóval kezeltékhez képest. Az nr-axSpA alcsoportban tendenciózusan nagyobb volt a különbség a placebóhoz képest, mint az AS alcsoportban, ami valószínűleg annak tulajdonítható, hogy az nr-axSpA betegeknek kevesebb a krónikus szerkezeti károsodás.

A BASMI lineáris pontszám 24. hétre elért javulása a 204. hétig fennmaradt azoknál a betegeknek akik a vizsgálatban maradtak.

Fizikai funkcióban mérhető válasz és az egészséggel kapcsolatos eredmények

Az AS001 klinikai vizsgálatban a Cimziával kezelt betegek a BASFI skálával mért fizikai funkció és az Összesített és Éjszakai Hátfájás NRS („Total and Nocturnal Back Pain NRS”) skálával megállapított fájdalom szignifikáns javulásáról számoltak be, a placebóval összehasonlítva. A Cimziával kezelt betegek a BASDAI-fáradtság skálával mért fáradtság és a spondylitis ankylopoetica QoL (ASQoL), valamint az SF-36 kérdőív Fizikai és Mentális Komponens Összesítője és valamennyi terület pontszámai alapján megállapított, az egészséggel kapcsolatos életminőség szignifikáns javulásáról számoltak be a placebóhoz képest. A placebóval összehasonlítva a Cimziával kezelt betegek szignifikáns javulásról számoltak be az axiális spondyloarthritisrel összefüggő munkahelyi és otthoni tevékenységek hatékonysága tekintetében, a Munka Termelékenységi Felmérés adatai szerint. Ezek a javulások a 48. hétig fennmaradtak. Azoknál a betegeknek, akik bennmaradtak a vizsgálatban, az összes fent említett eredmény javulása nagyrészt megmaradt a 204. hétig.

Gyulladásgátlás vizsgálata Mágneses Rezonancia Képképzéssel (MR)

A gyulladás tüneteit egy 153 beteg részvételével végzett, képképző alvizsgálatban MR-rel állapították meg a 12. héten, és a kiindulási értékhez képest tapasztalt változást a sacroiliacalis ízületek esetében az SPARCC („Spondyloarthritis Research Consortium of Canada” – Kanadai Spondyloarthritis Kutató Konzorcium) pontszámmal, a gerincoszlop tekintetében pedig az ASspiMR-a pontszám Berlin-módszer szerinti módosításával fejezték ki. A Cimziával kezelt betegeknek (minden adagolási csoportban) a gyulladásos tünetek szignifikáns gátlását figyelték meg a 12. héten mind a sacroiliacalis ízületek, mind a gerincoszlop esetében, a teljes axiális spondyloarthritis populációban éppúgy, mint a spondylitis ankylopoeticás és a röntgennel nem igazolt axiális spondyloarthritis alcsoportokban. A vizsgálatban maradt betegek közül azoknál, akiknél mind a kiindulási, mind a 204. heti értékek rendelkezésre állnak a gyulladásos tünetek gátlása mind a sacroiliacalis ízületekben (n = 72), mind a gerincoszlopban (n = 82) a 204. hétig nagyrészt fennmaradt a teljes axiális spondyloarthritis populációban, valamint az AS és az nr-axSpA alcsoportban egyaránt.

C-OPTIMISE

Tartós remisszióban lévő felnőtt betegeknek (18–45 év) a dóziscsökkentés és kezelés-megvonás hatásosságát és biztonságosságát értékelték a következők fennállása esetén: korai, aktív axSpA (kevesebb mint 5 éve fennálló tünetek), $\geq 2,1$ ASDAS-pontszám (és hasonló, betegséggel kapcsolatos beválasztási kritériumok, mint az AS001 vizsgálatban), valamint olyan betegek esetén, akik nem megfelelően reagáltak legalább 2 NSAID-ra, NSAID-intolerancia vagy ellenjavallat állt fenn. A betegek a széles AxSpA populációt lefedték (AS és nr-axSpA alcsoportok), és beválasztották őket egy nyílt, bevezető, 48 hetes periódusba (A rész), amelynek során a 0., 2. és 4. héten 3 Cimzia 400 mg telítő dózist kaptak, majd 2 hetente 200 mg Cimzia dózist a 6. héttől a 46. hétig.

Azokat a betegeket, akik tartós remissziót értek el (definíció szerint inaktív volt a betegségük [ASDAS<1,3] legalább 12 héten át), és a 48. héten tartós remisszióban voltak, randomizálták a B részbe, és vagy 200 mg Cimziát kaptak 2 hetente (N=104), vagy 200 mg Cimziát 4 hetente (dóziscsökkentés, N=105), vagy placebót (kezelés-megvonás, N=104) 48 hétig.

Az elsődleges hatásossági változó azon betegek százalékos aránya volt, akik nem tapasztaltak fellángolást a B rész során.

Azok a betegek, akik fellángolást tapasztaltak a B rész során, azaz az ASDAS-pontszámuk $\geq 2,1$ volt 2 egymást követő viziten, vagy az ASDAS-pontszámuk $\geq 3,5$ volt bármelyik viziten a B rész során, 200 mg Cimzia mentőkezelést kaptak 2 hetente legalább 12 héten át (placebóval kezelt betegek esetén 400 mg Cimzia telítő dózissal a 0., 2. és 4. héten).

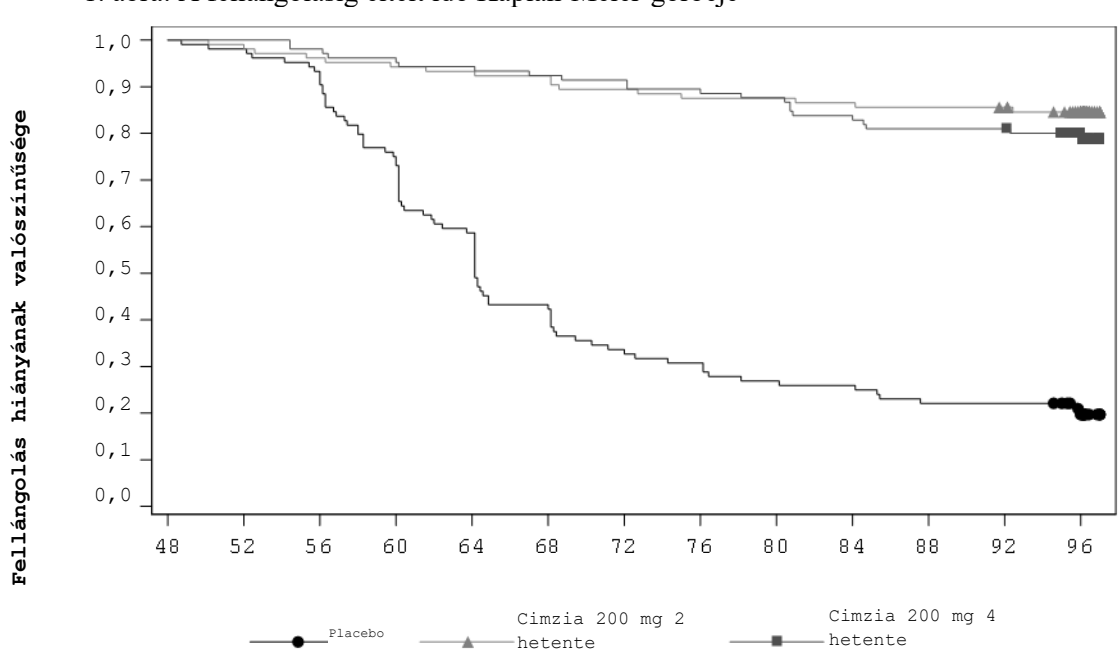
Klinikai válasz

A tartós remissziót elérő betegek százalékos aránya a 48. héten az A részben 43,9% volt a teljes axSpA populációra nézve, és hasonló volt az nr-axSpA (45,3%) és AS (42,8%) alpopulációkban is.

A B részbe randomizált betegek között (N=313) a betegek statisztikailag szignifikánsan ($p < 0,001$, NRI) nagyobb része nem tapasztalt fellángolást folyamatos 200 mg-os Cimzia-kezeléssel 2 hetente (83,7%) vagy 200 mg-os Cimzia-kezeléssel 4 hetente (79,0%) a kezelésmegvonáshoz viszonyítva (20,2%).

A fellángolásig eltelt idő különbsége a kezelésmegvonási csoport és bármelyik Cimzia-kezelési csoport között statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$ minden összehasonlítás esetén) és klinikailag jelentős volt. A placebocsoportban a fellángolások körülbelül 8 héttel a Cimzia megvonását követően kezdődtek, a fellángolások többsége a kezelésmegvonást követő 24 héten belül alakult ki (1. ábra).

1. ábra: A fellángolásig eltelt idő Kaplan-Meier-görbéje



Nem reagáló imputációt (NRI) alkalmaztak: az eredmények a randomizált beállításra vonatkoznak.

Megjegyzés: A fellángolásig eltelt idő a randomizáció dátumától a fellángolás dátumáig eltelt idő. Azon vizsgálati résztvevők esetén, akiknél nem alakult ki fellángolás, a fellángolási időt a 96. heti vizitkor cenzúrázták.

A Kaplan-Meier-grafikont a 97. hétig ábrázolták, amikor a résztvevők $< 5\%$ -a még mindig a vizsgálatban maradt.

A B rész eredményei a 9. táblázatban találhatók.

9. táblázat: Klinikai válasz fennmaradása a B részben a 96. héten

Végpontok	Placebo (kezelés- megvonás) N=104	CIMZIA 200 mg 2 hetente N=104	CIMZIA 200 mg 4 hetente N=105
ASDAS-MI, n (%) ¹			

Végpontok	Placebo (kezelés- megvonás) N=104	CIMZIA 200 mg 2 hetente N=104	CIMZIA 200 mg 4 hetente N=105
B rész kiinduláskor (48. hét)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
96. hét	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
B rész kiinduláskor(48. hét)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
96. hét	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
BASDAI-pontszám változása a B rész kiindulásától (48. hét), LS- átlag (SE)²			
96. hét	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
ASDAS-pontszám változása a B rész kiindulásától (48. hét), LS- átlag (SE)²			
96. hét	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Nem reagáló imputációt (NRI) alkalmaztak: az eredmények a randomizált beállításra vonatkoznak.

² Az ismételt mérések kevert modell (MMRM) alkalmazták: az eredmények a randomizált beállításra vonatkoznak.

ASDAS-MI= spondylitis ankylopoetica betegségaktivitási pontszám - jelentős javulás; ASAS: Nemzetközi Spondyloarthritis Társaság értékelése; ASAS40= ASAS 40%-os válaszkritérium, SE= standard hiba.

Megjegyzés: az ASDAS jelentős javulása definíció szerint a kiinduláshoz képest $\geq 2,0$ pontszámmal való csökkenés.

Megjegyzés: az A rész kiindulása referenciaként szolgált az ASDAS klinikai javulási változók és az ASAS-változók definiálásához.

*Nominális $p < 0,001$, CIMZIA vs. placebo

Gyulladásgátlás vizsgálata Mágneses Rezonancia vizsgálattal (MR) értékelve

A B részben a gyulladás objektív tüneteit MR eljárással vizsgálták a 48. héten és a 96. héten, és a kiindulási értékhez képest tapasztalt változást az SIJ SPARCC és az ASspiMR-a pontszám Berlin-módszer szerinti módosításával fejezték ki. Azoknál a betegeknél, akik a 48. héten tartós remisszióban voltak, nem volt vagy nagyon alacsony szintű volt a gyulladás, és a gyulladásban nem volt megfigyelhető érdemi fokozódás a 96. héten, függetlenül a kezelési csoporttól.

Fellángolást tapasztaló betegek ismételt kezelése

A B részben a placebóval kezelt betegek 70%-a (73/104), a 200 mg Cimziával 4 hetente kezelt betegek 14%-a (15/105) és a 200 mg Cimziával 2 hetente kezelt betegek 6,7%-a (7/104) tapasztalt fellángolást, így őket ezt követően 200 mg Cimziával kezelték 2 hetente.

Azon 15 beteg, akik 4 hetente 200 mg Cimzia-kezelésben részesültek, és fellángolást tapasztaltak, mindannyian befejezték a 12 hétig tartó Cimzia mentőkezelést, és voltak elérhető ASDAS-adataik, illetve közülük 12-nek (80%) az ASDAS-értéke alacsony betegségaktivitásra vagy inaktív betegségre utalt (azaz az összes ASDAS $< 2,1$) a nyílt vizsgálat újrakezdését követő 12 hét elteltével.

A kezelésmegvonásba besorolt csoport 73 betege közül, akinél fellángolás alakult ki, 71 beteg fejezte be a 12 hetes Cimzia mentőkezelést, és voltak elérhető ASDAS-adataik, illetve közülük 64-nek (90%) az ASDAS-értéke alacsony betegségaktivitásra vagy inaktív betegségre utalt (azaz az összes ASDAS $< 2,1$) a nyílt vizsgálat újrakezdését követő 12 hét elteltével.

A C-OPTIMISE vizsgálat eredményei alapján tartós remisszióban lévő betegeknél megfontolható a dóziscsökkentés egy év Cimzia-kezelést követően (lásd 4.2 pont). A Cimzia-kezelés megvonása magasabb fellángolási kockázatot jelent.

Röntgennel nem igazolt axiális spondyloarthritis (nr-axSpA)

A Cimzia hatásosságát és biztonságosságát egy 52 hetes, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (AS0006) értékelték 317 olyan ≥ 18 éves betegnél, akik legalább 12 hónapja szenvedtek felnőttkori axiális spondyloarthritisben és hátfájásban. A betegeknek meg kellett felelniük az nr-axSpA ASAS kritériumoknak (nem tartozott ide a családi kórtörténetet és a NSAID-okra történő jó reagálás), valamint a gyulladás objektív jeleit kellett mutatniuk amit a C-reaktív proteinszint (CRP) normál értékének felső határát meghaladó szint jelzett, és/vagy az MR vizsgálatuk sacroileitist igazolt, ami gyulladásos megbetegedésre utal [pozitív CRP ($> \text{ULN}$) és/vagy pozitív MR], de a sacroiliacalis ízületek strukturális károsodásának egyértelmű röntgennel igazolt bizonyítéka nélkül. A betegeknek a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 -es értéke és a gerincfájdalomnak a 0-tól 10-ig terjedő Numerical Rating Scale (NRS) skálán mért ≥ 4 -es értéke szerint betegségük aktív volt. További kritérium volt, hogy a betegek ne tolerálják vagy ne megfelelően reagáljanak legalább két NSAID-re. A betegeket placebóval vagy a Cimzia 400 mg-os telítő dózisával kezelték a 0., 2. és 4. héten, amit kéthetenként adott 200 mg Cimzia dózis követett. A hagyományos terápia során alkalmazott gyógyszerek (például NSAID-ok, DMARD-ok, kortikoszteroidok, analgetikumok) használata és dózismódosítása bármikor megengedett volt. Az elsődleges hatásossági változó a spondylitis ankylopoetica aktivitási pontszámában bekövetkező lényeges javulás (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – major improvement) (ASDAS-MI) volt az 52. héten. Az ASDAS-MI válasz definíciója, az ASDAS $\geq 2,0$ pontos csökkenése (javulása) a kiinduláshoz képest, vagy a legalacsonyabb pontszám elérése volt. Az másodlagos végpont az ASAS 40 volt.

Kiinduláskor a betegek 37 illetve 41%-ánál magas volt a betegség aktivitása (ASDAS $\geq 2,1, \leq 3,5$), és a betegek 62 illetve 58%-ánál nagyon magas volt a betegség aktivitása (ASDAS $> 3,5$) a CIMZIA, illetve a placebocsoportban.

Klinikai válasz

Az AS0006 vizsgálat, melyet olyan betegeknél végeztek, akik SI ízületeiben a gyulladás röntgennel igazolt jelei nem voltak jelen, megerősítette az ennél az alcsoportnál az AS001-es vizsgálatban korábban igazolt hatást.

Az 52. hétre a Cimziával kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb része érte el az ASDAS-MI választ a placebóval kezelt betegekhez képest. A Cimziával kezelt betegek az axiális spondyloarthritis aktivitásának több elemében is javulást mutattak a placebóhoz képest, beleértve a CRP-t is. Mind a 12. mind az 52. héten szignifikánsan több volt az ASAS 40 választ elérők száma a placebóhoz képest. A főbb eredményeket a 10. táblázat tartalmazza.

10. táblázat ASDAS-MI és ASAS 40 válaszok az AS0006 vizsgálatban (a betegek százalékos aránya)

Paraméterek	Placebo N = 158	Cimzia ^a 200 mg 2 hetente N = 159
ASDAS-MI 52. hét	7%	47%*
ASAS 40 12. hét	11%	48%*
52. hét	16%	57%*

^a 2 hetente adott Cimzia, amelyet 400 mg-os telítő dózis előzött meg a 0., 2. és 4. héten

* $p < 0.001$

A százalékos arány azon betegeket jelzi, akiknél volt klinikai válasz a teljes elemzésben.

Az 52. héten az ASDAS alapján inaktív betegséget (ASDAS $< 1,3$) elérő betegek aránya 36,4% volt a Cimzia és 11,8% volt a placebocsoportban.

Az 52. héten a Cimziával kezelt betegek klinikailag jelentős javulást mutattak a MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) értékben a placebohoz képest (az LS kiinduláshoz viszonyított változása -2,4; illetve -0,2 volt).

Arthritis psoriatica

A Cimzia hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban (PsA001) értékelték 409, legalább 18 éves olyan betegnél, aki a Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) besorolási feltételei szerint legalább 6 hónapja szenved felnőttkori, aktív arthritis psoriaticában. A betegeknek legalább 3 duzzadt és érzékeny ízülete volt, és megnövekedett az akut fázis reagensek szintje. A betegeknek aktív, psoriasisos bőrléziók vagy dokumentált psoriasisos kórtörténetük is volt, továbbá nem reagáltak egy vagy több DMARD-ra. Egy TNF-antagonistával végzett korábbi kezelés megengedett volt, és a betegek 20%-a kapott előzetesen TNF-antagonistát. A betegek (mindkét kezelés esetében) a Cimzia 400 mg-os telítő dózisát vagy placebót kaptak a 0., a 2. és a 4. héten, majd kéthetenként adott 200 mg Cimziával vagy négyhetenként adott 400 mg Cimziával, illetve kéthetenként adott placebóval folytatták a kezelést. Azoknak a betegeknek az aránya, akik egyidejűleg NSAID-ket vagy hagyományos DMARD-okat kaptak, 72,6%, illetve 70,2% volt. A két elsődleges végpont a 12. héten ACR 20 választ elért betegek százalékos aránya és a módosított Total Sharp Score pontszámában (mTSS) a 24. héten a kiinduláshoz viszonyított változás volt. A Cimzia hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták külön azoknál, a PsA-ban szenvedő betegeknél, akiknek domináns tünete a sacroileitis és az axiális spondyloarthritis volt.

A vizsgálat 24 hetes kettős vak, placebokontrollos kezelési periódusát egy 24 hetes dózis-vak kezelési periódus és egy 168 hetes nyílt kezelési periódus követte. A vizsgálat maximális időtartama 216 hét volt. Az összes beteg Cimzia-kezelésben részesült mind a dózis-vak, mind a nyílt követési periódusban. Összesen 164 beteg (a randomizált betegek 64,5%-a) vett részt a vizsgálatban a 216. hétig.

ACR válasz

A Cimziával kezelt betegeknél a 12. és a 24. héten statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt az ACR20 válaszarány, mint a placebóval kezeltéknél ($p < 0,001$). Az ACR20 reszponderek százalékos aránya a kiindulást követően a 24. hétig minden viziten klinikai szempontból releváns volt a kéthetenként 200 mg Cimziával és a négyhetenként 400 mg Cimziával kezelt csoportban, a placebo-csoporthoz képest (fiktív p-érték $p < 0,001$, valamennyi viziten). A Cimziával kezelt betegek az ACR 50 és az ACR 70 válaszarányokban is szignifikáns javulást mutattak. A Cimziával kezelt betegeknél a 12. és a 24. héten javulás volt kimutatható az arthritis psoriatica perifériás aktivitást jellemző paramétereiben (például duzzadt ízületek száma, fájdalmas/érzékeny ízületek száma, dactylitis és enthesitis) (fiktív p-érték $p < 0,01$).

A PsA001 klinikai vizsgálat legfontosabb hatásossági eredményeit a 11. táblázat mutatja be.

11. táblázat A PsA001 klinikai vizsgálat legfontosabb hatásossági eredményei (a betegek százalékában)

Válasz	Placebo N = 136	Cimzia ^(a) 200 mg kéthetenként N = 138	Cimzia ^(b) 400 mg négyhetenként N = 135
ACR 20			
12. hét	24%	58%**	52%**
24. hét	24%	64%**	56%**
ACR 50			
12. hét	11%	36%**	33%**
24. hét	13%	44%**	40%**
ACR 70			
12. hét	3%	25%**	13%*
24. hét	4%	28%**	24%**
Válasz	Placebo	Cimzia^(a) 200 mg	Cimzia^(b) 400 mg
	N = 86	kéthetenként	négyhetenként
		N = 90	N = 76
PASI 75^(c)			

12. hét	14%	47%***	47%***
24. hét	15%	62%***	61%***
48. hét	N/A	67%	62%

(a) kéthetenként adott Cimzia, a 0., 2. és 4. heti 400 mg telítő dózist követően

(b) négyhetenként adott Cimzia, a 0., 2. és 4. heti 400 mg telítő dózist követően

(c) azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási psoriasis BSA-értéke legalább 3% volt

*p < 0,01, Cimzia vs. placebo

**p < 0,001, Cimzia vs. placebo

***p < 0,001(fiktív), Cimzia vs. placebo

Az eredmények randomizált összeállításból származnak. Kezelések közötti különbség: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (és a megfelelő 95%-os megbízhatósági intervallum [CI] és p-érték) becslése a standard, kétoldalas Wald aszimptotikus standard hiba próbával történt. A kezelésre nem reagáló imputációt (Non-responder-Imputation (NRI) alkalmazzák azokra a betegekre, akik kimaradtak a kezelésből vagy adataik hiányosak.

A 273, kezdetben kéthetenként 200 mg Cimziára és négyhetenként 400 mg Cimziára randomizált beteg közül 237 (86,8%) részesült még Cimzia-kezelésben a 48. héten. A 138, kéthetenként 200 mg Cimziára randomizált beteg közül 92-nek volt ACR 20, 68-nak ACR 50 és 48-nak ACR 70 válasza a 48. héten. A 135, négyhetenként 400 mg Cimziára randomizált beteg közül 89-nek volt ACR 20, 62-nek ACR 50 és 41-nek ACR 70 válasza.

A vizsgálatban maradt betegek esetében az ACR 20, 50 és 70 válaszarány fennmaradt a 216. hétig. Ez volt a helyzet a perifériás aktivitást jellemző egyéb paraméterekkel (például duzzadt ízületek száma, fájdalmas/érzékeny ízületek száma dactylitis és enthesitis) is.

Röntgennel igazolt válasz

A PsA001 klinikai vizsgálatban a 24. héten radiográfiai módszerrel határozták meg a szerkezeti károsodás progressziójának gátlását, és a módosított teljes Sharp pontérték (mTSS) és komponensei, az eróziós pontszám (ES) és az ízületi rés szűkületi (JSN) pontszámok a kiindulási értékhez képest mért változásával fejezték ki. Az arhritis psoriatica esetében az mTSS értékeket úgy módosították, hogy kiegészítették a kéz distalis interphalangealis ízületeivel. A Cimzia-kezelés a placebo-kezeléshez képest gátolta a röntgennel igazolt progressziót a 24. héten a teljes mTSS pontérték (LS átlag [$\pm$ SE] kiindulási értékhez viszonyított változásával mérve, amely 0,28 [$\pm$ 0,07] volt a placebocsoportban, valamennyi Cimzia dózissal kezelést csoportban pedig 0,06 [$\pm$ 0,06]; p = 0,007) volt. A röntgennel igazolt progresszió gátlása a Cimzia-kezelés esetében a 48. hétig fennmaradt azon betegek alcsoportjában, akiknél magasabb volt a röntgennel igazolt progresszió kockázata (azon betegek, akiknek a kiindulási mTSS pontértéke > 6). A vizsgálatban maradt betegeknél a röntgennel igazolt progresszió gátlása a 216. hétig fennmaradt.

Fizikai funkcióban mérhető válasz és az egészséggel kapcsolatos eredmények

A PsA001 klinikai vizsgálatban a Cimziával kezelt betegek az Egészségi Állapot Kiértékelő Kérdőív – Rokkantsági Index (Health Assessment Questionnaire – Disability Index [HAQ-DI]) alapján a fizikai funkció szignifikáns javulásáról, a PAAP alapján a fájdalom és a Kimerültség Értékelő Skála (Fatigue Assessment Scale - FAS) alapján a fáradtság (kimerültség) szignifikáns javulásáról számoltak be, a placebóval összehasonlítva. A Cimziával kezelt betegek az egészséggel kapcsolatos életminőség szignifikáns javulásáról számoltak be a placebóhoz képest az arthritis psoriatica QoL (PsASQoL), valamint az SF-36 kérdőív Fizikai és Mentális Komponensek (Physical and Mental Components) és az arthritis psoriaticával összefüggő munkahelyi és otthoni tevékenységek hatékonysága tekintetében, a Munka Termelékenységű Felmérés adatai szerint. Az összes fent említett eredmény fennmaradt a 216. hétig.

Plakkos psoriasis

A Cimzia hatásosságát és biztonságosságát két placebokontrollos vizsgálat (CIMPASI-1 és CIMPASI-2), valamint egy placebo- és aktív-kontrollos vizsgálat (CIMPACT) során értékelték legalább 6 hónapon át, olyan ≥ 18 éves betegeknél, akik közepesen súlyos - súlyos, krónikus, plakkos psoriasisban szenvednek. A betegek esetében a psoriasis kiterjedését és súlyosságát jellemző index (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) pontszáma ≥ 12 , a testfelület (body surface area, BSA) érintettsége $\geq 10\%$, az orvosi globális értékelés (Physician Global Assessment, PGA) ≥ 3 volt és az

érintett betegek szisztémás kezelésre és/vagy fototerápiára és/vagy kemofototerápiára voltak jelöltek. Azokat a betegeket, akik „primer” hatástalanságot mutattak bármely korábbi biológiai terápiás kezelésre (amely úgy definiálható, hogy nem mutattak terápiás választ a kezelés első 12 hete során), kizárták a III. fázisú vizsgálatokból (CIMPASI-1, CIMPASI-2 és CIMPACT). A Cimzia hatásosságát és biztonságosságát az etanercepthez képest értékelték a CIMPACT vizsgálat során.

A CIMPASI-1 és CIMPASI-2 vizsgálatok során a közös elsődleges hatásossági végpontok voltak a PASI 75 és a PGA „tisztá”, illetve „majdnem tisztá” minősítést elérő betegek arányai a 16. héten (legalább 2 pontos csökkenés a kiinduláshoz képest). A CIMPACT vizsgálat során az elsődleges hatásossági végpont a PASI 75-öt elérő betegek aránya volt a 12. héten. A 16. heti PASI 75 és PGA voltak a fő másodlagos végpontok. A 16. heti PASI 90 egy fő másodlagos végpont volt mindhárom vizsgálat esetében.

A CIMPASI-1 és CIMPASI-2 vizsgálat során 234, illetve 227 beteget értékelték. Mindkét vizsgálat során a betegeket úgy randomizálták, hogy placebót vagy 200 mg Cimziát kapjanak 2 hetente (a Cimzia 400 mg-os telítődózisának alkalmazását követően a 0., 2. és 4. héten) vagy kéthetente 400 mg Cimziát. A 16. héten, a Cimziára randomizált azon betegek, akik elérték a PASI 50-es választ, továbbra is Cimzia-kezelésben részesültek a 48. hétig, mégpedig ugyanolyan randomizált dózisban. Azon, eredetileg placebóra randomizált betegek, akik elérték ugyan a PASI 50-es választ, de nem érték el a PASI 75-ös választ a 16. héten, 200 mg Cimziát kaptak 2 hetente (a Cimzia 400 mg-os telítődózisával a 16., 18. és 20. héten). Azok a betegek, akiknél nem volt megfelelő a válasz a 16. héten (a PASI 50 szerint terápiás választ nem adók), alkalmasak voltak arra, hogy 400 mg Cimziát kapjanak 2 hetente, nyílt vizsgálat során legfeljebb 128 hétig.

A CIMPACT vizsgálat során 559 beteget értékelték. A betegek randomizáltan placebót vagy 200 mg Cimziát kaptak 2 hetente (a Cimzia 400 mg-os telítő dózisának alkalmazását követően, a 0., 2. és 4. héten) vagy 400 mg Cimziát 2 hetente, egészen a 16. hétig, illetve 50 mg etanercept hetente kétszer, egészen a 12. hétig. Azokat az eredetileg Cimziára randomizált betegeket, akik PASI 75 választ értek el a 16. hétig, újra randomizálták az eredeti adagolási ütemterv alapján. Azon betegeket, akik 2 hetente 200 mg Cimziát kaptak, újra randomizálták 2 hetente alkalmazott 200 mg Cimziára, 4 hetente alkalmazott 400 mg Cimziára vagy placebóra. Azon betegeket, akik 2 hetente 400 mg Cimziát kaptak újra randomizálták 2 hetente alkalmazott 400 mg Cimziára, 2 hetente alkalmazott 200 mg Cimziára vagy placebóra. A betegeket kettős vak, placebokontrollos módon értékelték a 48 hét során. Minden alany, aki nem érte el a PASI 75-ös választ a 16. hétre, átkerült egy menekülőkarba, és 400 mg Cimziát kapott 2 hetente, nyílt vizsgálat során legfeljebb 128 hétig.

Azon betegeknél, akik a 48. héten PASI 50 válaszreakciót mutattak, a 48 hetes vak fenntartási időszakot mindhárom vizsgálatban egy 96 hetes nyílt elrendezésű kezelési időszak követte. Ezen betegek mindegyike – beleértve a 2 hetente 400 mg Cimzia-kezelésben részesülőket is – a nyílt elrendezésű kezelési időszakot 2 hetente alkalmazott, 200 mg Cimzia dózissal kezdte.

A betegek túlnyomórészt férfiak voltak (64%) és fehér bőrűek, átlagéletkoruk 45,7 év volt (18-80 év), akik közül 7,2% volt ≥ 65 éves. Ezekben a placebokontrollos vizsgálatokban a 850 placebóra vagy Cimziára randomizált beteg közül, a betegek 29%-a ezt megelőzően nem részesült szisztémás kezelésben a psoriasis miatt. 47%-uk korábban már részesült fototerápiában vagy kemofototerápiában és 30%-uknál korábban már alkalmaztak biológiai terápiát a psoriasis kezelésére. A 850 beteg közül 14% kapott legalább egy TNF-antagonistát, 13% kapott anti-IL-17 és 5% kapott anti-IL 12/23 készítményt. A betegek tizennyolc százaléka számolt be kórelőzményében arthritis psoriaticaról. A vizsgálat kezdetén az átlag PASI érték 20 volt, és 12-től 69-ig terjedt. A kiindulási PGA-pontszám középeztől (70%) súlyosig (30%) terjedt. Az átlag BSA 25% volt, és 10%-tól 96%-ig terjedt.

Klinikai válasz a 16. és 48. héten

A CIMPASI-1 és CIMPASI-2 vizsgálatok fő eredményeit a 12. táblázat tartalmazza.

12. táblázat Klinikai válasz a CIMPASI-1 és CIMPASI-2 vizsgálatok során, a 16. és 48. héten

	16. hét			48. hét	
CIMPASI-1					
	Placebo N=51	200 mg Cimzia, 2 hetente ^{a)} N=95	400 mg Cimzia, 2 hetente N=88	200 mg Cimzia, 2 hetente N=95	400 mg Cimzia, 2 hetente N=88
A PGA tiszta vagy majdnem tiszt ^{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					
	Placebo N=49	200 mg Cimzia, 2 hetente ^{a)} N=91	400 mg Cimzia, 2 hetente N=87	200 mg Cimzia, 2 hetente N= 91	400 mg Cimzia, 2 hetente N= 87
A PGA tiszta vagy majdnem tiszt ^{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)} 200 mg Cimzia 2 hetente, amelyet 400 mg-os telítő dózis előzött meg a 0., 2., 4. héten.

^{b)} A PGA 5 kategóriás skálája. A „tiszt” (0) vagy „majdnem tiszt” (1) kezelési siker abból állt, hogy nem volt jele psoriasisnak vagy a normálistól rózsaszínig terjedt a léziók elszíneződése, nem jelentkezett a plakk megvastagodása, illetve a nullától minimálisig terjedt a fokális hámlás.

*Cimzia kontra placebo: $p < 0,0001$.

A PASI-re, valamint a PGA-ra vonatkozó válaszarányokat és p-értékeket logisztikus regressziós modell alapján becsülték meg, ahol a hiányzó adatokat az MCMC módszeren alapuló többszörös imputálás segítségével számították be. Azokat a betegeket, akik kiléptek vagy a belegegyezésüket visszavonták (annak alapján, hogy nem érték el a PASI 50-es választ), terápiás választ nem adókként kezelték a 48. héten.

Az eredmények a randomizált halmazból származnak.

A CIMPACT vizsgálat fő eredményeit a 13. táblázat tartalmazza.

13. táblázat Klinikai válasz a CIMPACT vizsgálat során, a 12. és 16. héten

	12. hét				16. hét		
	Placebo N=57	200 mg Cimzia, 2 hetente ^{a)} N=165	400 mg Cimzia, 2 hetente N=167	50 mg Etanercept 2 hetente N=170	Placebo N=57	200 mg Cimzia, 2 hetente N=165	400 mg Cimzia 2 hetente N=167
PASI 75	5%	61,3%* ^C	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%*
A PGA tiszta vagy majdnem tiszt ^{b)}	1,9%	39,8%**	50,3%*	39,2%	3,4%	48,3%*	58,4%*

^{a)} 200 mg Cimzia 2 hetente, amelyet 400 mg-os telítő dózis előzött meg a 0., 2., 4. héten.

^{b)} A PGA 5 kategóriás skálája. A „tiszt” (0) vagy „majdnem tiszt” (1) kezelési siker abból állt, hogy nem volt jele psoriasisnak vagy a normálistól rózsaszínig terjedt a léziók elszíneződése, nem jelentkezett a plakk megvastagodása, illetve a nullától minimálisig terjedt a fokális hámlás.

*Cimzia kontra placebo: $p < 0,0001$. A 2 hetente alkalmazott 200 mg Cimzia 2 hetente alkalmazott 50 mg etanercepttel szemben nem igazolt non-inferioritást (61,3%, a különbség az etanercept, illetve a §2 hetente alkalmazott 200 mg Cimzia között 8,0% volt, 95%-os CI: -2,9, 18,9), mégpedig egy 10%-os előre specifikált non-inferioritási határérték alapján.

§§ 2 hetente alkalmazott 400 mg Cimzia a 2 hetente alkalmazott 50 mg etanercepttel szemben előnyt igazolt ($p < 0,05$).

** Cimzia kontra placebo szemben $p < 0,001$. A válaszarányok és a p-értékek a logisztikus regressziós modellen alapulnak.

A hiányzó adatokat az MCMC módszer alapján végzett többszörös imputálással számították be. Az eredmények a randomizált halmazból származnak.

Mindhárom vizsgálatban a PASI 75 és a PGA tiszta vagy majdnem tiszta válasz aránya jelentősen nagyobb volt a Cimzia esetében a placebohoz képest a 4 héttől kezdődően.

A Cimzia mindkét dózisa hatásosságot mutatott a placebohoz képest, tekintet nélkül az életkorra, nemre, testsúlyra, BMI-re, a psoriasis fennállásának időtartamára, a korábbi szisztémás terápiás kezelésekre és a biológiai szerekkel történő korábbi kezelésekre.

A válaszreakció fenntartása

A CIMPASI-1 és CIMPASI-2 integrált elemzése során, azon betegek körében, akik PASI 75 válaszadók voltak a 16. héten, és 2 hetente kaptak 400 mg Cimziát ($N=134$ a 175 randomizált alanyokból) vagy 2 hetente kaptak 200 mg Cimziát ($N=132$ a 186 randomizált alanyokból), a válasz fenntartása a 48. héten a következő volt: 98,0%, illetve 87,5%. Azon betegek körében, akik PGA tiszta vagy majdnem tiszta besorolásúak voltak a 16. héten, és 2 hetente kaptak 400 mg Cimziát ($N=103$ a 175-ből) vagy 2 hetente kaptak 200 mg Cimziát ($N=95$ a 186-ból), a válasz fenntartása a 48. héten a következő volt: 85,9%, illetve 84,3%.

További 96 hetes nyílt elrendezésű kezelés után (144. hét) értékelték a válasz fenntartását. Az összes randomizált alany 21%-a utánkövetés tekintetében a 144. hét előtt elveszett. Azoknál a vizsgálatot befejező alanyoknál, akik a 48.–144. hét között kezdték el a nyílt elrendezésű, 2 hetente alkalmazott 200 mg Cimzia-kezelést, a válasz fenntartása érdekében a betegek körülbelül 27%-ánál a 2 hetente adott dózist 400 mg-ra kellett emelni. Egy olyan analízisben, amelyben a kezelésre nem reagáló betegeket non-respondernek tekintették, a 2 hetente alkalmazott 200 mg Cimzia kezelési karon a megfelelő végponthoz tartozó válasz fenntartása egy további 96 hetes nyílt elrendezésű kezelés után 84,5% volt a PASI 75 esetén azoknál a vizsgálati alanyoknál, akik a 16. héten válaszadók voltak, és 78,4% volt „tiszta” vagy „majdnem tiszta” PGA tekintetében. A 2 hetente alkalmazott 400 mg Cimzia kezelési karon, akik beléptek a 2 hetente alkalmazott 200 mg Cimzia nyílt elrendezésű időszakba, a válasz fenntartása 84,7% volt a PASI 75 esetén azoknál a vizsgálati alanyoknál, akik a 16. héten reagálók voltak és 73,1% volt „tiszta” vagy „majdnem tiszta” PGA tekintetében.

Ezek a válaszarányok egy logisztikus regressziós modellen alapultak, ahol is a hiányzó adatokat többszörös, 48 vagy 144 héten át történő imputálás (MCMC-módszer) segítségével számították be és NRI-vel kombinálták a kezelési kudarcok számítására.

A CIMPACT vizsgálat során, azon PASI 75 válaszadók körében a 16. héten, akik 2 hetente kaptak 400 mg Cimziát, és akiket újra randomizáltak 2 hetente kapott 400 mg Cimzia vagy 2 hetente kapott 200 mg Cimzia terápiára, illetve placebo, nagyobb volt a PASI 75 válaszadók százaléka a 48. héten a Cimzia csoportokban a placebohoz képest (98,0%, 80,0%, illetve 36,0%). A 16. héten azon PASI 75 válaszadók között, akik 2 hetente 200 mg Cimziát kaptak, és akiket újra randomizáltak 4 hetente kapott 400 mg Cimziára, 2 hetente kapott 200 mg Cimziára vagy placebo, magasabb volt a PASI 75 válaszadók aránya a 48. héten a Cimzia csoportokban a placebohoz képest (88,6%, 79,5%, illetve 45,5%). A hiányzó adatok esetében a nem reagálókra imputálást alkalmaztak.

Életminőség/A beteg által jelentett kimenetel

A 16. héten statisztikailag jelentős javulás volt kimutatható (CIMPASI-1 és CIMPASI-2) a placeboval szemben a dermatológiai életminőségi index (Dermatology Life Quality Index, DLQI) alapján.

Átlagos csökkenés (javulás) a DLQI esetében –8,9 és –11,1 között volt a 2 hetente alkalmazott 200 mg Cimzia esetén, –9,6 és –10,0 között a 2 hetente alkalmazott 400 mg Cimzia esetén szemben a placebohoz tartozó –2,9 és –3,3 közötti értékkel a 16. héten.

Továbbá a 16. héten a Cimzia-készítménnyel történő kezeléshez nagyobb arányban voltak társíthatók olyan betegek, akik 0 vagy 1 pontszámot értek el a DLQI terén (400 mg Cimzia, 2 hetente, 45,5%, illetve 50,6%; 200 mg Cimzia, 2 hetente, 47,4%, illetve 46,2%, szemben a placebohoz tartozó 5,9%-kal, illetve 8,2%-kal).

A DLQI pontszám javulása a 144. hétig fennmaradt vagy enyhén csökkent.

A Cimzia-készítménnyel kezelt betegek nagyobb javulást tapasztaltak a kórházi szorongási és depressziós skálával (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-D) mértek szerint –, a placebohoz képest.

Immunogenitás

Az alábbi adatok az ELISA-val, majd később érzékenyebb módszerrel mért, certolizumab-pegolra antitest-pozitívnak bizonyuló betegek százalékos arányát tükrözik, és nagy mértékben függnak a vizsgálat szenzitivitásától és specificitásától. Az antitest-pozitivitás (beleértve a neutralizáló antitestet) megfigyelt incidenciája egy vizsgálatban erősen függ számos tényezőtől, beleértve a vizsgálat szenzitivitását és specificitását, a vizsgálati módszert, a minták kezelését, a mintavétel időzítését, az egyidejűleg szedett gyógyszereket és az alapbetegségeket. Ezen okok miatt félrevezető lehet a certolizumab-pegol elleni antitestek alábbi vizsgálatokban megfigyelt incidenciájának összehasonlítása más vizsgálatokban megfigyelt antitest-incidenciákkal vagy egyéb termékekkel.

Rheumatoid arthritis

Azon betegek összesített aránya, akiknél legalább egy alkalommal detektálható volt Cimzia-elleni antitest, 9,6% volt a RA placebokontrollos vizsgálatokban. Az antitestpozitív betegek mintegy harmadánál találtak *in vitro* neutralizáló hatással bíró antitesteket. Az egyidejűleg immunszuppresszáns terápiában (MTX) is részesülőknél alacsonyabb volt az antitestek megjelenésének aránya, mint azoknál, akik a kiinduláskor nem szedtek immunszuppresszánsokat. Az antitestképződés összefüggésbe hozható volt a gyógyszer alacsonyabb plazmakoncentrációjával és, egyes betegeknél, a csökkent hatásossággal.

Két hosszú távú (legfeljebb 5 évig tartó kezeléssel végzett), nyílt vizsgálatban 13% volt azoknak a betegeknek az összesített százalékos aránya, akiknél legalább egy alkalommal detektálható volt Cimzia-elleni antitest (az összes beteg 8,4%-ánál átmeneti, további 4,7%-nál pedig tartósan fennálló Cimzia-elleni antitestképződést mutattak ki). Azoknak az antitestpozitív betegeknek az összesített százalékos aránya, akiknél a gyógyszer plazmakoncentrációjának tartósan fennálló csökkenését figyelték meg, a becslések szerint 9,1% volt. A placebokontrollos vizsgálatokhoz hasonlóan az antitest-pozitivitás egyes betegeknél a hatásosság csökkenésével járt együtt.

A III. fázisú vizsgálat adatain alapuló farmakodinamikai modell azt jelzi, hogy a betegek mintegy 15%-ánál fejlődnek ki antitestek hat hónapon belül, a javasolt adagolási rend mellett (a feltöltő adagot követően 200 mg kéthetente) egyidejű MTX-terápia nélkül. Ez a szám az egyidejűleg alkalmazott MTX dózisainak emelkedésével együtt csökken. Ezek az adatok ésszerű összhangban vannak a megfigyelt adatokkal.

Arthritis psoriatica

A III. fázisú, placebokontrollos, arthritis psoriaticában szenvedő betegeken végzett vizsgálatban 11,7% volt azoknak a betegeknek az összesített százalékos aránya, akiknél a 24. hétig legalább egy alkalommal kimutathatók voltak Cimzia-elleni antitestek. Az antitestképződés a gyógyszer plazmakoncentrációjának csökkenésével járt együtt.

A vizsgálat teljes időtartama alatt (legfeljebb 4 éves expozíció) azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akiknél legalább egy alkalommal Cimzia-elleni antitest volt kimutatható, 17,3% volt (8,7% esetében az antitest képződés átmeneti volt és további 8,7% esetében Cimzia-elleni antitest képződés tartós volt). Azoknak a betegeknek az összesített százalékos aránya, akiknél az antitest pozitivitás a gyógyszer plazmakoncentrációjának tartós csökkenésével járt együtt, 11,5%-ra becsülhető.

Plakkos psoriasis

A III. fázisú placebo, illetve aktív kontrollos vizsgálatok során azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akik legalább egy alkalommal Cimzia elleni antitest-pozitívak a 48. hétig tartó kezelés alatt, rendre 8,3% (22/265), illetve 19,2% (54/281) volt a 2 hetente alkalmazott 400 mg Cimzia, illetve a 2 hetente alkalmazott 200 mg Cimzia tekintetében. A CIMPASI-1 és CIMPASI-2 vizsgálatban hatvan betegnél volt kimutatható antitest pozitivitás, és közülük 27 esetben találtak neutralizáló hatással bíró antitesteket és bizonyultak pozitívnak. Az antitest-pozitívitas első megjelenéseit a nyílt elrendezésű kezelési időszakban a betegek 2,8%-ánál (19/668) figyelték meg. Az antitest-pozitívitas alacsonyabb plazmakoncentrációval volt kapcsolatos, néhány betegnél pedig a csökkent hatásossággal társult.

Axiális spondyloarthritis

AS001

A III. fázisú, placebokontrollos, axiális spondyloarthritis betegek (spondylitis ankylopoeticás és a röntgennel nem igazolt axiális spondyloarthritis alcsoportok) végzett AS001 vizsgálatban 4,4% volt azon betegek százalékos aránya, akiknél a 24. hétig legalább egyszer kimutattak Cimzia elleni antitesteket. Az antitestképződés a gyógyszer plazmakoncentrációjának csökkenésével járt együtt. A vizsgálat teljes időtartama alatt (legfeljebb 192 hétig) azoknak a betegeknek az összesített százalékos aránya, akiknél legalább egy alkalommal Cimzia elleni antitest volt kimutatható, 9,6% volt (4,8% esetében az antitestképződés átmeneti volt, és további 4,8% esetében a Cimzia elleni antitestképződés tartós volt). Azoknak a betegeknek az összesített százalékos aránya, akiknél az antitest-pozitívitas a gyógyszer plazmakoncentrációjának tartós csökkenésével járt, 6,8%-ra becsülhető.

AS0006 és C-OPTIMISE

Először az AS0006 vizsgálatban használtak érzékenyebb és gyógyszertoleráns vizsgálatot (és később a C-OPTIMISE vizsgálatban is), ami ahhoz vezetett, hogy a minták nagyobb hányadában voltak mérhető Cimzia elleni antitestek, így a betegek nagyobb hányadát lehetett antitest-pozitívként osztályozni. Az AS0006 vizsgálatban Cimzia antitest-pozitívitas mutató betegek teljes incidenciája 97% volt (248/255 beteg) a legfeljebb 52 hetes kezelést követően. Csupán a legmagasabb titerekhez társultak alacsonyabb Cimzia plazmaszintek, azonban a hatásosságot ez nem befolyásolta. A C-OPTIMISE vizsgálatban hasonló eredmények voltak megfigyelhetők a Cimzia elleni antitestek tekintetében. A C-OPTIMISE vizsgálatból származó eredmények továbbá azt is jelezték, hogy a Cimzia dózisának csökkentése 4 hetente alkalmazott 200 mg dózissal nem befolyásolta az immunogenitási eredményeket.

Az AS0006 vizsgálatban bármikor Cimzia elleni antitest-pozitívitas mutató betegek mintegy 22%-ánál (54/248) voltak neutralizáló antitestek. Az antitestek neutralizáló képességét nem értékelték a C-OPTIMISE vizsgálatban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A certolizumab-pegol plazmakoncentrációk többnyire dózisarányosak voltak. A rheumatoid arthritisben és psoriasisban szenvedő betegeknek megfigyelt farmakokinetika megfelelt az egészséges egyéneknek tapasztaltak.

Felszívódás

Szubkután alkalmazást követően a certolizumab-pegol plazma csúskoncentrációja az injekció beadása utáni 54 és 171 óra közötti időtartamon belül volt elérhető. A szubkután beadott certolizumab-pegol biohasznosulása (F) az intravénásan alkalmazott gyógyszerrel összevetve annak körülbelül 80%-a (76% - 88% közötti tartomány).

Eloszlás

A látszólagos térfogati megoszlás (V/F) becsült értéke 8,01 l a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek populációs farmakokinetikai analízise alapján, és 4,71 l a plakkos psoriasisban szenvedő betegek populációs farmakokinetikai analízise alapján.

Biotranszformáció és elimináció

A PEGiláció, vagyis a PEG polimerek kovalens kötődése a fehérjékhez, különböző mechanizmusokkal, többek között a renális clearance, a proteolízis és az immunogenitás csökkentésével késlelteti ezen vegyületek eliminációját a keringésből. A certolizumab-pegol tehát egy antitest Fab' fragmentum, amelynek PEG-gel való konjugációja arra szolgál, hogy olyan értékre nyújtsa meg a Fab' terminális felezési idejét a plazmában, ami hasonló a teljes antitest készítményre vonatkozó értékhez. A terminális eliminációs fázis felezési ideje ($t_{1/2}$) megközelítőleg 14 nap volt minden tesztelt dózisonál.

A szubkután beadást követő clearance becsült értéke 21,0 ml/h volt egy rheumatoid arthritist vizsgáló populációs farmakokinetikai analízisben, 30,8%-os (CV) egyének közötti és 22,0%-os esetek közötti variabilitással. A korábbi ELISA módszerrel értékelve a certolizumab-pegol elleni antitestek jelenléte a clearance megközelítőleg háromszoros növekedését eredményezte. Egy 70 kg-os személy értékével összehasonlítva a clearance sorrendben 29%-kal alacsonyabb, illetve 38%-kal magasabb egy 40 kg és egy 120 kg testtömegű RA beteg esetében. A clearance szubkután beadást követően, psoriasisban szenvedő betegnél 14 ml/h volt 22,2 %-os (CV) betegek közti variabilitással.

A Fab' fragmentumban található fehérje összetevők, ezért peptideket és aminosavakat eredményező lebomlásuk várhatóan proteolízissel megy végbe. A dekonjugált PEG komponens gyorsan eliminálódik a plazmából, és ismeretlen arányban választódik ki a vesén keresztül.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat arra vonatkozóan, hogy a vesekárosodás milyen hatással van a certolizumab-pegol vagy a PEG frakció farmakokinetikájára. Enyhe vesekárosodásban szenvedő alanyok bevonásával végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok azonban nem mutattak ki a kreatinin clearance-re gyakorolt hatást. Az adatok nem elégségesek ahhoz, hogy közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban dózisajánlásokat lehessen megadni. A certolizumab-pegol PEG frakciójának farmakokinetikája várhatóan a vesefunkciótól függ, de ilyen irányú vizsgálatokat még nem végeztek vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Májkárosodás

Nem végeztek specifikus klinikai vizsgálatokat arra vonatkozóan, hogy a májkárosodás milyen hatással van a certolizumab-pegol farmakokinetikájára.

Idősek (≥ 65 évesek)

Idős betegekkel nem végeztek specifikus klinikai vizsgálatokat. Nem tapasztaltak azonban korhoz köthető hatásokat abban a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek populációs farmakokinetikai analízisében, amelyben a 78 résztvevő (a populáció 13,2 %-a) 65 éves, vagy ennél idősebb, a legidősebb beteg pedig 83 éves volt. Nem volt megfigyelhető életkori hatás a populáción belüli farmakokinetikai elemzés során a plakos psoriasisban szenvedő felnőtt betegeknél.

Terhesség

Egy klinikai vizsgálatban 21 nő kapott fenntartó dózisban 2 hetente 200 mg vagy 400 mg, vagy 4 hetente 400 mg Cimziát a terhesség alatt és a szülést követő legalább 13 héten át (lásd 4.6. pont). A populációs PK modellezés alapján a vizsgált adagolási sémák esetében a medián szisztémás Cimzia-expozíciót 22%-kal (AUC) és 36%-kal (C_{min}) alacsonyabbnak becsülték a terhesség alatt (a legnagyobb csökkenés a harmadik trimeszterben volt megfigyelhető) a postpartum állapothoz vagy a nem terhes egyénekhez képest.

Bár a certolizumab-pegol plazmakoncentrációja alacsonyabb volt a terhesség alatt, mint a szülés után, még mindig a nem terhes felnőtt, pikkelysömörben, axSpA-ban és rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél megfigyelt koncentrációtartományon belül volt.

Nemek közötti különbségek

A certolizumab-pegol farmakokinetikájára a nemek közötti különbségek nem gyakoroltak hatást. Mivel a clearance a testtömeg csökkenésével együtt csökken, nőknél általában valamivel magasabb a certolizumab-pegol szisztémás expozíciója.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

A reumás ízületi gyulladásban szenvedő betegeknek II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálati adatok alapján megállapították a populáción belüli expozíció-válasz viszonyt az adagolási intervallum alatt a certolizumab-pegol átlagos plazmakoncentrációja ($C_{\text{átl}}$) és a hatásosság (ACR20 válaszadók meghatározása) között. Az ACR 20 válasz maximális valószínűségének felét (EC50) produkáló tipikus C_{avg} 17 mikrogramm/ml (95%-os CI: 10-23 mikrogramm/ml) volt. Hasonlóképpen, a psoriasisban szenvedő betegeknek III. fázisú klinikai vizsgálati adatok alapján megállapították a populáción belüli expozíció-válasz viszonyt a certolizumab-pegol plazmakoncentrációja és a PASI között, ahol is az EC90 értéke 11,1 µg/ml.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A kulcsfontosságú (pivotális), nem klinikai vizsgálatokat makákón végezték el. Patkányoknál és majmoknál az embereknek alkalmazott dózist meghaladó adagok esetében a histopathologia celluláris vakuolizáció jelenlétét mutatta ki főként a makrofágokban, illetve néhány szervben (nyirokcsomók, injekció beadásának helye, lép, mellékvese, méh, cervix, az agy plexus choroidea és a plexus choroideus epithel sejteiben). Ennek az eredménynek valószínű oka az, hogy a sejtek felveszik a PEG alkotórészt. A humán vakuolizált sejtek *in vitro* funkcionális vizsgálatai alapján minden tesztelt funkció megtartott volt. Patkányokkal végzett vizsgálatok kimutatták, hogy egyetlen beadott PEG dózis több mint 90%-a eliminálódik a beadást követő 3 hónapon belül, főként a vizelettel.

A certolizumab-pegol nem lép keresztreakcióba a rácsáló TNF-fel. Ezért a reprodukciós toxikológiai vizsgálatokat a patkány TNF-et felismerő, homológ reagenssel végezték. Az így kapott adatok humán kockázatra vonatkozó értékelhetősége korlátozott lehet. Rácsáló, patkány elleni(anti-rat) TNF-alfa PEGilált Fab' (cTN3 PF) alkalmazásakor a TNF-alfa tartós szuppresszióját követően nem tapasztaltak mellékhatást az anya általános állapotára vagy a nőtények fertilitására vonatkozóan, illetve az embrionális-foetalis továbbá a peri- és postnatalis reprodukciós indexekben. Hím patkányoknál a spermiumok csökkent motilitását és a spermiumszám csökkenésének tendenciáját figyelték meg.

Eloszlási vizsgálatok bebizonyították, hogy a placentán és az anyatejen keresztül csupán elhanyagolható mennyiségű TN3 PF jut a foetalis, illetve neonatalis keringésbe. A certolizumab-pegol nem kötődik a humán neonatális Fc receptorhoz (FcRn). Egy humán, zárt rendszerű placentális transzfer modellből származó *ex vivo* adatok szerint alacsony vagy elhanyagolható az átjutás a foetalis keringésbe. Emellett humán FcRn-nel transfectált sejtekben zajló FcRn-mediált transcytosis vizsgálata során elhanyagolható mértékű átjutást mutattak ki (lásd 4.6 pont).

Preklinikai vizsgálatokban nem mutattak ki mutagén vagy klasztogén hatásokat.

Certolizumab-pegollal nem végeztek karcinogenitás vizsgálatokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-acetát
nátrium-klorid
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Lásd még a 6.4 pontot a legfeljebb 25 °C-os szobahőmérsékleten való tárolással kapcsolatos felhasználhatósági időtartamért.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

Az előretöltött injekciós toll fénytől védve maximum egyszeri 10 napig tárolható szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on). Ennek az időszaknak a végén az előretöltött injekciós tollakat **fel kell használni vagy ki kell dobni**.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy dugattyú megállítóval (brómobutil gumi) ellátott előretöltött fecskendőt (I. típusú üveg) tartalmazó egy milliliteres előretöltött injekciós toll (AutoClicks), amely 200 mg certolizumab-pegolt tartalmaz. A tűvédő kupak sztirol-butadién gumi, ami egy természetes gumilátex-származékot tartalmaz (lásd 4.4 pont).

2 előretöltött injekciós tollat és 2 alkoholos törlőt tartalmazó kiszerelés, 6 előretöltött injekciós tollat (3 csomag egyenként 2 injekciós tollal), valamint 6 alkoholos törlőt (3 csomag egyenként 2 törlővel) tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

10 előretöltött injekciós tollat (5 csomag egyenként 2 injekciós tollal), valamint 10 alkoholos törlőt (5 csomag egyenként 2 törlővel) tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előretöltött injekciós tollban lévő Cimzia előkészítésére és beadására vonatkozó teljes körű utasítások a betegtájékoztatóban találhatók.

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. október 1.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. május 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles biztosítani azt, hogy a forgalomba hozatalt megelőzően minden, a Cimziát várhatóan felíró/alkalmazó orvos megkapja az orvosi információs csomagot, amely a következőket tartalmazza:

- Alkalmazási előírás
- Betegemlékeztető kártya

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz (a 2 előretöltött fecskendőt és 2 alkoholos törlőt tartalmazó kiszereléshez)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy előretöltött fecskendő 200 mg certolizumab-pegol-t tartalmaz, egy ml-ben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-acetát, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben
2 db egyszer használatos előretöltött fecskendő
2 alkoholos törlő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő a külső dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSI EGYÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**6-os gyűjtőcsomagolás (3 csomag, amelyben egyenként 2 előretöltött fecskendő és 2 alkoholos törlő található)
(Blue box jelzéssel)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy előretöltött fecskendő 200 mg certolizumab-pegol-t tartalmaz, egy ml-ben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-acetát, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Multipack: 6 (3 × 2) egyszer használatos előretöltött fecskendő, valamint 6 (3 × 2) alkoholos törlő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő a külső dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**10-es gyűjtőcsomagolás (5 csomag, amelyben egyenként 2 előretöltött fecskendő és 2 alkoholos törlő található)
(Blue box jelzéssel)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy előretöltött fecskendő 200 mg certolizumab-pegol-t tartalmaz, egy ml-ben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-acetát, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Multipack: 10 (5 × 2) egyszer használatos előretöltött fecskendő, valamint 10 (5 × 2) alkoholos törlő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő a külső dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
Közbülső kartondoboz a 6-os gyűjtőcsomagoláson belül (2 előretöltött fecskendő és 2 alkoholos
törölő számára) (blue-box nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy előretöltött fecskendő 200 mg certolizumab-pegol-t tartalmaz ml-enként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-acetát, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben
2 egyszer használatos előretöltött fecskendő
2 alkoholos törölő
A gyűjtőcsomagolás elemei külön-külön nem értékesíthetők

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő a külső dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
Közbülső kartondoboz a 10-es gyűjtőcsomagoláson belül (2 előretöltött fecskendő és 2 alkoholos törlő számára) (blue-box nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy előretöltött fecskendő 200 mg certolizumab-pegol-t tartalmaz ml-enként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-acetát, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben
2 egyszer használatos előretöltött fecskendő, 2 alkoholos törlő. A gyűjtőcsomagolás elemei külön-külön nem értékesíthetők

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő a külső dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz (a 2 tűvédővel ellátott előretöltött fecskendő és 2 alkoholos törlőt tartalmazó kiegészítéshez)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy előretöltött fecskendő 200 mg certolizumab-pegolt tartalmaz, egy ml-ben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-acetát, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben
2 db egyszer használatos előretöltött fecskendő
2 alkoholos törlő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő a külső dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

TÁLCA FELIRAT

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
certolizumab-pegol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

UCB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz (a 2 előretöltött injekciós tollat és 2 alkoholos törlőt tartalmazó kiszereléshez)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy előretöltött injekciós toll 200 mg certolizumab-pegol-t tartalmaz, egy ml-ben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-acetát, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (AutoClicks)
2 db egyszer használatos AutoClicks előretöltött injekciós toll
2 alkoholos törlő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós toll a külső dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSI EGYÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**6-os gyűjtőcsomagolás doboza (3 csomag, amelyben egyenként 2 előretöltött injekciós toll és 2 alkoholos törlő található)
(Blue box jelzéssel)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy előretöltött injekciós toll 200 mg certolizumab-pegol-t tartalmaz, egy ml-ben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-acetát, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (AutoClicks)
Multipack: 6 (3 × 2) AutoClicks egyszer használatos előretöltött injekciós toll, valamint 6 (3 × 2) alkoholos törlő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós toll a külső dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**10-es gyűjtőcsomagolás doboza (5 csomag, amelyben egyenként 2 előretöltött injekciós toll és 2 alkoholos törlő található)
(Blue box jelzéssel)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy előretöltött injekciós toll 200 mg certolizumab-pegol-t tartalmaz, egy ml-ben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-acetát, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (AutoClicks)
Multipack: 10 (5 × 2) egyszer használatos AutoClicks előretöltött injekciós toll, valamint 10 (5 × 2) alkoholos törlő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós toll a külső dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
Közbülső kartondoboz a 6-os gyűjtőcsomagoláson belül (2 előretöltött injekciós toll és 2 alkoholos törlő számára) (blue-box nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy előretöltött injekciós toll 200 mg certolizumab-pegol-t tartalmaz ml-enként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-acetát, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (AutoClicks)
2 egyszer használatos AutoClicks előretöltött injekciós toll
2 alkoholos törlő
A gyűjtőcsomagolás elemei külön-külön nem értékesíthetők

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós toll a külső dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
Közbülső kartondoboz a 10-es gyűjtőcsomagoláson belül (2 előretöltött injekciós toll és 2 alkoholos törölő számára) (blue-box nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy előretöltött injekciós toll 200 mg certolizumab-pegol-t tartalmaz ml-enként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-acetát, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (AutoClicks)
2 egyszer használatos előretöltött injekciós toll, 2 alkoholos törölő. A gyűjtőcsomagolás elemei külön-külön nem értékesíthetők

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós toll a külső dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FECSKENDŐ/TOLL/ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Cimzia 200 mg injekció
certolizumab-pegol
SC

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben certolizumab-pegol

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Cimzia és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Cimzia alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Cimziát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Cimziát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Kezelőorvosa egy fontos biztonsági információt tartalmazó, Betegemlékeztető kártyát is átad Önnek, amelyben megtalálható mindaz, amire a Cimzia-kezelés előtt, illetve alatt figyelnie kell. Ezt a Betegemlékeztető kártyát tartsa magánál.

1. Milyen típusú gyógyszer a Cimzia és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Cimzia hatóanyaga a certolizumab-pegol, egy emberi antitest fragmentum. Az antitestek olyan fehérjék, amelyek specifikusan felismernek más fehérjéket és hozzájuk kapcsolódnak. A Cimzia egy bizonyos fehérjéhez, az úgynevezett tumornekrózis faktor alfához (TNF-alfa) kötődik. Ezért a Cimzia a TNF α blokkolásával enyhíti a gyulladásos betegségeket, mint amilyen a reumás ízületi gyulladás, az axiális spondiloartritisz, a pszoriázisos artritisz (pikkelysömört kísérő ízületi gyulladás) és a pikkelysömör (pszoriázis). A TNF-alfa-hoz kötődő gyógyszereket TNF-gátlóknak nevezik.

A Cimziát a következő gyulladásos betegségekből alkalmazzák felnőtteknél:

- **reumatoid artritisz (reumás ízületi gyulladás),**
- **axiális spondiloartritisz** (gerinc kisízületi gyulladás, beleértve a spondilitisz ankilopoetikát és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgenképet nem mutató gerincízületi gyulladást),
- **pszoriázisos artritisz (pikkelysömört kísérő ízületi gyulladás)**
- **plakkos pszoriázis.**

Reumatoid artritisz

A Cimziát reumatoid artritisz kezelésére alkalmazzák. A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége. Ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos, aktív reumatoid artritiszben szenved, először egyéb gyógyszereket kaphat, általában metotrexátot. Ha nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, akkor Cimziát adnak Önnek a reumatoid artritisz kezelésére, metotrexáttal kombinálva. Amennyiben kezelőorvosa úgy dönt, hogy a metotrexát nem megfelelő az Ön számára, a Cimzia önmagában is adható.

A Cimziát metotrexáttal együtt a súlyos, aktív és progresszív reumatoid artritisz kezelésére is alkalmazhatják, metotrexát vagy más gyógyszer előzetes alkalmazása nélkül.

Az Önnek metotrexáttal együtt adott Cimziát az alábbiakra alkalmazzák:

- a betegsége okozta panaszok és tünetek csökkentésére
- az ízületi porcok és csontok betegség által okozott károsodásának lassítására
- fizikai aktivitásának és a mindennapi tevékenységek teljesítésének javítására

Spondilitisz ankilopoetika és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgenképet nem mutató axiális spondiloartritisz

A Cimziát súlyos, aktív spondilitisz ankilopoetika és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgenképet nem mutató axiális spondiloartritisz (amit nem radiográfiás axiális spondiloartritisznek is neveznek) kezelésére alkalmazzák. Ezek a betegségek a gerinc gyulladásos betegségei. Ha Ön spondilitisz ankilopoetikában vagy nem-radiográfiás axiális spondiloartritiszben szenved, először egyéb gyógyszereket kap. Ha nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, akkor Cimziát adnak Önnek:

- a betegsége okozta panaszok és tünetek csökkentésére
- fizikai aktivitásának és a mindennapi tevékenységek teljesítésének javítására

Pszoriázisos artritisz

A Cimziát aktív pszoriázisos artritisz kezelésére alkalmazzák. A pszoriázisos artritisz az ízületek gyulladásos betegsége, amelyhez általában pikkelysömör társul. Ha Ön aktív pszoriázisos artritiszben szenved, először egyéb gyógyszereket, általában metotrexátot kap. Ha nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, akkor Cimziát adnak Önnek metotrexáttal együtt:

- a betegsége okozta panaszok és tünetek csökkentésére
- fizikai aktivitásának és a mindennapi tevékenységek teljesítésének javítására

Amennyiben kezelőorvosa úgy dönt, hogy a metotrexát nem megfelelő az Ön számára, a Cimzia önmagában is adható.

Plakkos pszoriázis

A Cimziát közepesen súlyos - súlyos, plakkos pikkelysömör kezelésére alkalmazzák. A plakkos pikkelysömör a bőr gyulladásos betegsége, és a hajas fejbőrét, valamint a körmeit is érintheti. A Cimziát arra alkalmazzák, hogy a bőr gyulladását és az Ön betegségének egyéb jeleit, valamint tüneteit csökkentse.

2. Tudnivalók a Cimzia alkalmazása előtt

NE alkalmazza a Cimziát

- ha **ALLERGIÁS** (túlérzékeny) a certolizumab-pegolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyos fertőzése van, amibe beletartozik az aktív **TUBERKULÓZIS** (TBC) is.
- ha közepesen súlyos vagy súlyos **SZÍVELÉGTELENSÉGBEN** szenved. Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha a múltban vagy jelenleg súlyos szívbetegségben szenvedett/szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Még a Cimzia-kezelés előtt tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha az alábbiak bármelyike vonatkozik Önre:

Allergiás (túlérzékenységi) reakciók

- Ha olyan **ALLERGIÁS REAKCIÓKAT** tapasztal, mint a feszülő mellkas, ziháló légzés, szédülés, duzzanat vagy bőrkütiés, hagyja abba a Cimzia alkalmazását és **AZONNAL** keresse fel kezelőorvosát. E reakciók egy része a Cimzia első alkalmazását követően léphet fel.
- Ha valaha is volt allergiás reakciója a latexre.

Fertőzések

- Ha **VISSZATÉRŐ** vagy **OPPORTUNISTA FERTŐZÉSEI VANNAK** vagy más olyan állapotokban szenved, amelyek növelik a fertőzésvesélyt (pl. immunszuppresszáns-kezelést kap, ezek olyan gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a fertőzésekkel szembeni védekező képességet).
- Ha fertőzésben szenved, továbbá, ha olyan tünetei jelentkeznek, mint pl. a láz, sebek, kimerültség vagy fogászati problémák. Előfordulhat, hogy könnyebben alakulnak ki fertőzések Önnél a Cimzia-kezelés alatt, amibe beletartoznak a súlyos vagy a ritka esetekben akár életveszélyes fertőzések is.
- **TUBERKULÓZIS (TBC)** eseteiről számoltak be a Cimziával kezelt betegeknél, ezért kezelőorvosa a Cimzia-kezelés elindítása előtt ellenőrzi Önnél a tuberkulózisra utaló esetleges jeleket és tüneteket. Ez a vizsgálat magában foglalja a teljes kórtörténetet, mellkasröntgent, és a tuberkulin próbát. A tesztek elvégzését rögzíteni kell az Ön Betegemlékeztető kártyáján. Ha lappangó (inaktív) tuberkulózist állapítanak meg, előfordulhat, hogy a Cimzia-kezelés előtt megfelelő tuberkulózis-elleni gyógyszereket kell szednie. Ritkán még abban az esetben is felléphet tuberkulózis a kezelés alatt, ha Ön megelőző tuberkulózis-kezelésben részesült. Igen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy olyan személlyel került közeli kapcsolatba, akinek tuberkulózisa volt. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha a tuberkulózis tünetei (állandósult köhögés, fogyás, fásultság vagy enyhe hőemelkedés) vagy bármilyen egyéb fertőzés tünetei jelentkeznek a Cimzia-kezelés alatt vagy azt követően.
- Ha Önnél fennáll annak a kockázata, hogy Ön a **HEPATÍTISZ B VÍRUS (HBV)** vírus hordozója, ténylegesen vírushordozó vagy aktív **HEPATÍTISZ B VÍRUS (HBV)** fertőzésben szenved, a Cimzia a vírust hordozó személyeknél fokozhatja a kiújulás kockázatát. Amennyiben ez előfordul, hagyja abba a Cimzia alkalmazását. Mielőtt elkezdi a Cimzia-kezelést, kezelőorvosának ki kell vizsgálnia, hogy Ön fertőzött-e HBV-vel.

Szívelégtelenség

- Amennyiben Ön enyhe **SZÍVELEGTELENSÉGBEN** szenved és Cimziával kezelik, kezelőorvosának szigorúan nyomon kell követnie az Ön szívelégtelenségének mindenkori állapotát. Igen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha a múltban súlyos szívbetegségben szenvedett vagy jelenleg abban szenved. Ha Önnél a szívelégtelenség új tünetei jelennek meg vagy a meglévők rosszabbodnak (pl. légszomja támad, dagadnak a lábai) azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a Cimzia-kezelést.

Daganatok

- Nem gyakran, de beszámoltak arról, hogy bizonyos típusú **DAGANATOK** fordultak elő a Cimziával vagy egyéb TNF-gátlókkal kezelt betegeknél. A hosszú ideig súlyosabb fokú sokízületi gyulladásban (reumatoid arthritisz) szenvedő betegeknél az átlagnál magasabb lehet a kockázata a nyirokrendszeret érintő, bizonyos daganattípusok, az úgynevezett limfómák kialakulásának. Ha Cimziát kap, növekedhet Önnél a limfóma vagy más rákbetegség kialakulásának a kockázata. Ezen kívül nem-melanóma típusú bőrdaganatok nem gyakori eseteit is megfigyelték a Cimziát szedő betegeknél. Amennyiben a Cimzia-kezelés alatt vagy után új bőrelváltozásokat észlel vagy a meglévő bőrléziók változáson mennek át, erről tájékoztassa kezelőorvosát.
- A TNF-gátló szerekekkel kezelt gyermekeknél és serdülőknél előfordultak rákos megbetegedések, köztük ritka típusúak is, melyek néha halállal végződtek (lásd még lejjebb a „Gyermekek és serdülők” bekezdést).

Egyéb betegségek

- A krónikus elzáródásos tüdőbetegségben (COPD) szenvedő vagy erős dohányos betegeknél fokozott lehet a daganatos megbetegedések kockázata a Cimzia-kezelés alatt. Amennyiben Önnél krónikus elzáródásos tüdőbetegsége van vagy erős dohányos, beszélje meg kezelőorvosával, hogy a TNF-gátlókkal végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.
- Ha idegrendszeri megbetegedésben, pl. szklerózis multiplexben szenved, kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy alkalmazhatja-e a Cimziát vagy sem.

- Egyes betegeknél a szervezet nem képes megfelelő mennyiségű olyan vérsejtet termelni, amelyek segítenek leküzdeni a fertőzéseket vagy megállítják a vérzést. Ha belázasodik és a láz nem múlik el, véraláfutások keletkeznek a testen vagy könnyen vérzékennyé válik, továbbá ha nagyon sápadt, azonnal hívja kezelőorvosát. Ebben az esetben kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a kezelést.
- Nem gyakran ugyan, de mégis megjelenhetnek egy lúpusz nevű betegség tünetei (pl. állandósult kiütések, láz, ízületi fájdalom, kimerültség). Ha ilyen tüneteket tapasztal, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a Cimzia-kezelést.

Oltások (vakcinák)

- Beszéljen kezelőorvosával, ha védőoltást kapott vagy fog kapni. Bizonyos (élő) oltóanyagokat nem kaphat a Cimzia-kezelés alatt.
- Bizonyos védőoltások fertőzéseket okozhatnak. Ha Ön terhessége alatt Cimziát kapott, csecsemője ezen fertőzésekkel szemben nagyobb kockázatnak lehet kitéve körülbelül öt hónapig azt követően, hogy Ön megkapta terhessége alatt az utolsó adagot. Fontos, hogy szójon az Ön Cimzia-kezeléséről csecsemője kezelőorvosának és más egészségügyi szakembereknek, hogy el tudják dönteni, csecsemője kaphat-e bármilyen védőoltást.

Műtétek és fogászati beavatkozások

- Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha műtétet vagy fogászati beavatkozást terveznek Önnél. Mondja el a beavatkozást tervező sebésznek vagy fogorvosnak, hogy Cimzia-kezelés alatt áll, és mutassa meg nekik a Betegemlékeztető kártyát.

Gyermekek és serdülők

A Cimzia alkalmazása gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és a Cimzia

NÉ alkalmazza a Cimziát, ha a sokízületi gyulladás (reumatoid artritisz) kezelésére használatos alábbi gyógyszereket kapja:

- anakinra
- abatacept

Ha bármilyen kérdése van, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

A Cimzia együtt alkalmazható a következő gyógyszerekkel:

- metotrexát,
- kortikoszteroidok vagy
- fájdalomcsillapító gyógyszerek, többek között nem-szteroid gyulladásgátlók (más néven NSAID-ok).

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Cimzia terhesség során csak akkor alkalmazandó, ha arra egyértelműen szükség van. Amennyiben Ön egy fogamzóképes nő, beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen hatékony fogamzásgátlási módszert alkalmazzon a Cimzia-kezelés alatt. Olyan nőknél, akik terhességet terveznek, fontolóra vehető a fogamzásgátlás alkalmazása a Cimzia utolsó adagját követő 5 hónapig.

Ha Ön terhessége alatt Cimziát kapott, csecsemője nagyobb kockázatnak lehet kitéve fertőzéssel szemben. Fontos, hogy szójon az Ön Cimzia-kezeléséről csecsemője kezelőorvosának és más egészségügyi szakembereknek, mielőtt csecsemője bármilyen oltást kapna (bővebb tájékoztatásért lásd az oltásokról szóló pontot).

A Cimzia szoptatás alatt alkalmazható.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Cimzia kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Szédülés (többek között forgó jellegű szédülés, látászavar és kimerültség) bekövetkezhet a Cimzia alkalmazását követően.

A Cimzia nátrium-acetátot és nátrium-kloridot tartalmaz

Ez a gyógyszerkészítmény 400 mg-onként kevesebb, mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz, vagyis gyakorlatilag 'nátriummentesnek' tekinthető.

3. Hogyan kell alkalmazni a Cimziát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Rheumatoid artritisz

- A sokízületi gyulladásban (reumatoid artritisz) szenvedő felnőtt betegek számára a kezdő adag 400 mg, amit a nulladik, második és negyedik héten kell beadni.
- Ezt követi a kéthetente adott 200 mg-os fenntartó adagolás. Ha Ön megfelelően reagál a gyógyszerre, akkor kezelőorvosa alternatív fenntartó adagolásként négyhetenként adott 400 mg-os dózist írhat fel.
- A metotrexát a Cimzia-kezelés alatt tovább alkalmazható. Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy a metotrexát nem megfelelő az Ön számára, a Cimzia önmagában is adható.

Axiális spondiloartritisz

- A kezdő adag gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloartritisz) szenvedő felnőtt betegeknél 400 mg, amit a 0., 2. és 4. héten kell beadni.
- Ezt követi a kéthetenként adott 200 mg-os (6. héten kezdve) vagy négyhetenként adott 400 mg-os (8. héten kezdve) fenntartó adagolás, a kezelőorvosa utasítása szerint. Ha legalább 1 éven keresztül kapott Cimziát, és reagál a gyógyszerre, kezelőorvosa egy csökkentett, 200 mg-os, 4 hetente alkalmazott fenntartó adagot írhat elő.

Pszoriázisos artritisz

- A pszoriázisos artritiszben szenvedő felnőtt betegek számára a kezdő adag 400 mg, amit a nulladik, második és negyedik héten kell beadni.
- Ezt követi a kéthetente adott 200 mg-os fenntartó adagolás. Ha Ön megfelelően reagál a gyógyszerre, akkor kezelőorvosa alternatív fenntartó adagolásként négyhetenként adott 400 mg-os dózist írhat fel.
- A metotrexát a Cimzia-kezelés alatt tovább alkalmazható. Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy a metotrexát nem megfelelő az Ön számára, a Cimzia önmagában is adható.

Plakkos pszoriázis

- A plakkos pikkelysömörben szenvedő felnőtteknél a kezdő adag 2 hetente 400 mg. (a 0., 2. és 4. héten alkalmazva),
- Amelyet 2 hetente alkalmazott 200 mg-os vagy 2 hetente alkalmazott 400 mg-os fenntartó adag követ a kezelőorvos utasításai szerint.

Hogyan kell alkalmazni a Cimziát?

A Cimziát általában szakorvos vagy egészségügyi dolgozó adja be Önnek. A Cimziát vagy egy (200 mg-os adag) vagy két injekcióként (400 mg-os adag) kapja a bőr alá (szubkután alkalmazva, rövidítés: SC). A készítményt rendszerint a comb vagy a has bőre alá adják be. Mindazonáltal ne adjon be injekciót arra a területre, ahol a bőr kivörösödött, véráláfutásos vagy megkeményedett.

Utasítások a Cimzia öninjekciójához

Megfelelő képzést követően kezelőorvosa engedélyezheti, hogy Ön saját magának adja be a Cimzia injekciót. Kérjük, olvassa el a betegájékoztató végén lévő utasításokat arról, hogy miként kell beadni a Cimziát.

Amennyiben kezelőorvosa engedélyezte Önnek, hogy önmagának adja be az injekciót, mielőtt megkezdene az öninjekciózást, meg kell jelennie kezelőorvosánál ellenőrzés céljából:

- 12 hét után, ha reumás ízületi gyulladása, axiális spondiloarthritis vagy pszoriázisos artritisze van; illetve
- 16 hét után, ha plakkos pikkelysömöre van.

Ez azért kell, hogy az orvos eldönthesse a Cimzia hatásos-e az Ön számára, vagy szükséges más kezelést fontolóra venni.

Ha az előírtnál több Cimziát alkalmazott

Amennyiben kezelőorvosa engedélyezte Önnek azt, hogy saját maga adja be az injekciókat és véletlenül az előírtnál gyakrabban alkalmazta a gyógyszert, erről tájékoztassa kezelőorvosát. Mindig vigye magával a kezelőorvoshoz a Betegemlékeztető kártyát, és a Cimzia külső doboz csomagolását, még akkor is, ha az üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Cimziát

Amennyiben kezelőorvosa engedélyével saját magának adja be az injekciót, és megfelel a beadásról, adja be a következő Cimzia adagot, amint eszébe jut. Ezután beszéljen kezelőorvosával, és az utasításoknak megfelelően adja be magának a következő adagokat.

Ha abbahagyja a Cimzia alkalmazását

Kezelőorvosával való egyeztetés nélkül ne hagyja abba a Cimzia-kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

AZONNAL tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket tapasztalja:

- súlyos bőrkiütések, csalánkiütés vagy az allergiás reakció egyéb tünetei (viszketés)
- arc-, kéz- és lábduzzanat (angioödéma)
- nehézlégzés, nyelési nehézség (ezeknek számtalan oka lehet)
- fizikai erőfeszítéskor vagy lefekvéskor jelentkező légszomj vagy a lábak duzzanata (szívelégtelenség)
- vérképzőszervi betegségre utaló olyan tünetek, mint a tartós láz, véraláfutások, vérzések, sápadtság (páncitopénia, anémia, alacsony vérlemezkeszám, alacsony fehérvérsejtszám).
- súlyos bőrkiütések. Ezek vöröses, céltáblaszerű vagy köralakú foltokként jelenhetnek meg a törzsen, gyakran hólyagokkal a közepükön, előfordulhat bőrhámlás, a száj, a torok, az orr, a nemi szervek és a szemek fekélyei, valamint láz és influenzaszerű tünetek (Stevens—Johnson-szindróma)

A LEHETŐ LEGHAMARABB tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő mellékhatásokat észleli:

- a fertőzés olyan jelei, mint a láz, általános rosszullét, kisebbedés, fogászati problémák, vizeletkor jelentkező égő érzés
- gyengeség- és fáradtságérzet
- köhögés
- bizsergés
- zsibbadás
- kettős látás
- kar- vagy lábgyengeség

- nem gyógyuló dudorok vagy nyílt sérülések.

A fenti tünetek az alábbiakban felsorolt, a Cimziával kapcsolatosan megfigyelt mellékhatások következményei is lehetnek:

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- baktériumfertőzések a test bármely tájékán (gennygyülem)
- vírusfertőzések (beleértve a herpeszt, az övsömört és az influenzát is)
- láz
- magas vérnyomás
- bőrkiütés vagy viszketés
- fejfájás (többek között migrén)
- olyan érzékelési zavarok, mint az érzéskiesés, bizsergés, égő érzés
- gyengeségérzet, általános rosszullét
- fájdalom
- vérrendszeri rendellenességek
- májproblémák
- a beadás helyén jelentkező reakciók
- émelygés

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás állapotok, többek között allergiás orrfolyás (rinitisz) és a gyógyszer által előidézett allergiás reakciók (beleértve az anafilaxiás sokkot is)
- normál szövet elleni antitest
- vérképzőszervi és nyirokrendszeri rák, mint limfóma és leukémia
- tömör szerv daganatok
- bőrdaganatok, rákot megelőző bőrelváltozások
- jóindulatú (nem rákos) daganatok és ciszták (beleértve a bőr daganatait is)
- szívproblémák, beleértve a szívizom gyengülését, szívelégtelenséget, szívrohamot, a kellemetlen mellkasi érzést, illetve mellkasi nyomást, szívritmuszavart, többek között a rendszertelen szívverést is
- vizenyő (az arc vagy a lábak duzzanata)
- lúpusz (immunrendszeri/kötőszöveti betegség) tünetei (izomfájdalom, bőrkiütés, fényérzékenység és láz)
- érgyulladás
- szepszis (súlyos fertőzés, amely szervkárosodáshoz, sokkhoz és akár halálhoz is vezethet)
- tuberkulózis fertőzés
- gombás fertőzések (akkor fordulnak elő, amikor a szervezet fertőzésekkel szembeni védelme meggyengül)
- légzőrendszeri betegségek és gyulladások (többek között asztma, légszomj, köhögés, az orrüreg eltömődése, mellhártyagyulladás vagy nehézlégzés)
- hasi problémák, többek között folyadékgyülem a hasüregben, fekélyek (beleértve a szájfekélyt is), a bélfal kilyukadása (perforáció), puffadás, gyulladás, gyomorégés, gyomorrontás, szájszárazság
- epeproblémák
- izomproblémák, többek között emelkedett izomenzim-szintek
- a vér különböző sószintjeinek változásai
- változások a vér koleszterin- és zsírszintjében
- vérrögképződés a vénákban vagy a tüdőben
- vérzések vagy véraláfutások
- a vörösvérsejtek számának változása, amibe beletartozik az alacsony vörösvérsejtszám (anémia), alacsony vérlemezkesszám vagy a vérlemezkék számának növekedése
- nyirokcsomó duzzanat
- influenzaszerű tünetek, hidegrázás, megváltozott hőérzékelés, éjszakai veritékezés, bőrpír
- szorongás és hangulatzavarok, pl. depresszió, az étvágy változása, a testtömeg változásai
- fülcsengés
- forgó jellegű szédülés (vertigo)

- ájulásérzet, eszméletvesztés
- a végtagokban jelentkező idegrendszeri betegségek, többek között érzéketlenség, bizsergés, égő érzés, szédülés, végtagremegés (tremor)
- bőrbetegségek, pl. újonnan kialakuló vagy súlyosbodó pikkelysömör, bőrgyulladás (például ekcéma), veritékmirigy betegségek, fekélyek, fényérzékenység, faggyúmirigy-gyulladás, véraláfutás, hajhullás, a bőr elszíneződése, körömleválás, száraz bőr és sérülések
- lassú sebgyógyulás
- vese és húgyúti problémák, beleértve a veseműködés károsodását, vér megjelenését a vizeletben, és a vizeletrendellenességeket
- a menstruációs ciklus (havi vérzés) zavarai, többek között a vérzés elmaradása vagy nagyfokú, illetve rendszertelen vérzés
- az emlő betegségei
- a szem- és szemhéj gyulladása, látászavarok, könnyelválasztási zavarok,
- a vér néhány paraméterének emelkedése (a vér alkalikus-foszfát szint emelkedése)
- megnyúlt véralvadási (koagulációs) idő

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- gyomor-bélrendszeri rák, melanóma (bőrdaganat),
- tüdőgyulladás (intersticiális tüdőbetegség, pneumonitisz)
- szélütés (sztrók), érelzáródás (arterioszklerózis), rossz vérkeringés, aminek következtében a láb és a kéz ujjai zsibbadnak és kifehérednek (Raynaud-féle jelenség), tarka lilás bőrszíneződés, a bőrfelszín közelében lévő kis vénák láthatóvá válhatnak
- szívburokgyulladás
- szívritmuszavar
- a lép megnagyobbodása
- a vörösvértestek tömegének növekedése
- a fehérvérsejtek alakjának rendellenességei
- epekőképződés
- veseproblémák (beleértve a vesegyulladást)
- immunrendszeri zavarok, pl. szarkoidózis (bőrkiütés, ízületi fájdalom, láz), szérumbetegség, a zsírszövet gyulladása, angioneurotikus ödéma (az ajkak, az arc, a torok duzzanata)
- pajzsmirigy megbetegedések (golyva, fáradtság, fogyás)
- a vasszintek emelkedése a szervezetben
- a vér húgysavszintjének emelkedése
- öngyilkossági kísérlet, mentális károsodás, delírium
- hallóideg-, szemideg- vagy arcideggyulladás, koordinációs- vagy egyensúlyzavar
- fokozott bélmozgások
- sipoly (két szerv közötti járat) (bárhol kialakulhat)
- a szájüreg megbetegedései, többek között nyeléskor jelentkező fájdalom
- bőrleválás, hólyagképződés, a haj állagának változásai
- szexuális zavarok
- görcsroham
- dermatomiozitisznek nevezett állapot romlása (bőrkiütésnek néz ki, amelyet izomgyengeség kísér)
- Stevens—Johnson-szindróma (súlyos bőrbetegség, amelynek korai tünetei közé tartozik a rossz közérzet, a láz, a fejfájás és a bőrkiütés)
- gyulladásgalatos bőrkiütés (eritéma multiforme)
- lichenoid reakciók (viszkető vöröseslila bőrkiütések és/vagy fonalszerű fehéresszürke vonalak a nyálkahártyákon)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg):

- szklerózis multiplex*
- Guillain-Barré szindróma*
- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egyik fajtája)*
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában.

*Ezek a mellékhatások erre a gyógyszerosztályra vonatkoznak, a Cimziával kapcsolatos előfordulási gyakoriság azonban nem ismert.

Egyéb mellékhatások

Amikor a Cimziát egyéb betegségek kezelésére alkalmazták, a következő, nem gyakori mellékhatások jelentkeztek:

- emésztőrendszeri szűkület (sztenózis)
- emésztőrendszeri elzáródás
- az általános fizikai állapot romlása
- spontán vetélés
- azoospermia (nem termelődnek hímivarsejtek)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Cimziát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson és a fecskendőn feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Az előretöltött fecskendő fénytől védve maximum egyszeri 10 napig tárolható szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on). Ennek az időszaknak a végén az előretöltött fecskendőket fel kell használni vagy ki kell dobni.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat elszíneződött, zavaros, vagy ha részecskéket lát benne.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Cimzia?

- A készítmény hatóanyaga a certolizumab-pegol. Előretöltött fecskendőnként 200 mg certolizumab-pegolt tartalmaz, egy milliliterben.
- Egyéb összetevők: nátrium-acetát, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont „A Cimzia nátrium-acetátot és nátrium-kloridot tartalmaz”).

Milyen a Cimzia külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Cimzia oldatos injekcióként felhasználásra kész, előretöltött fecskendőben áll rendelkezésre. Az oldat külleme a tisztától az opálosig, a színtelentől a sárgáig terjed.

Egy Cimzia csomag tartalma:

- az oldatot tartalmazó, két előretöltött fecskendő

- két alkoholos törítő (az injekció kiválasztott beadási helyének fertőtlenítésére).

2 előretöltött fecskendőt és két alkoholos törítőt tartalmazó csomagolás, 6 előretöltött fecskendőt (3 csomagban, csomagonként 2 fecskendő) és 6 alkoholos törítőt (3 csomagban, csomagonként 2 törítő) tartalmazó, illetve 10 előretöltött fecskendőt (5 csomagban, csomagonként 2 fecskendő) és 10 alkoholos törítőt (5 csomagban, csomagonként 2 törítő) tartalmazó gyűjtőcsomagolás kizserelés van forgalomban.

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

España

UCB Pharma S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

UCB Nordic A/S

Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S

Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ/HH}

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A CIMZIA INJEKCIÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐVEL TÖRTÉNŐ HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Megfelelő képzés után a beteg saját magát injekciózhatja, illetve más, például egy családtag vagy barát is beadhatja a gyógyszert. Az alábbi utasítások ismertetik azt, hogy miként kell beadni a Cimzia injekciót. Kérjük, alaposan olvassa el az utasításokat és lépésről-lépésre kövesse azokat. Az öninjekciózás technikáját kezelőorvosa vagy egy egészségügyi dolgozó fogja betanítani Önnnek. Ne kísérelje meg az öninjekciózást, amíg teljesen biztos abban, hogy pontosan megértette miként kell előkészíteni és beadni az injekciót.

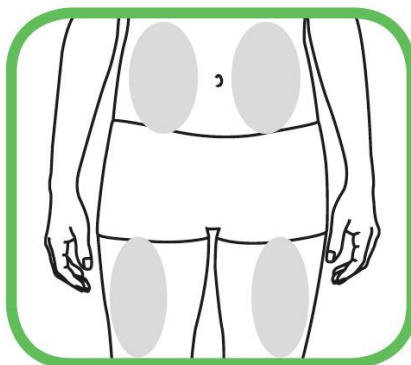
Ez az injekció semmilyen más gyógyszerrel nem keverhető össze egy fecskendőben.

1. Összeállítás

- Vegye ki a Cimzia csomagot a hűtőszekrényből.
 - Ha a csomagolás zárása hiányzik vagy sérült – ne használja és forduljon gyógyszerészéhez
- A következő tartozékokat vegye ki a Cimzia csomagolásából, és helyezze őket egy tiszta sima felületre:
 - Egy vagy két darab előretöltött fecskendőt az előírt adagtól függően.
 - Egy vagy két darab alkoholos törlőt.
- Ellenőrizze a lejárat dátumot a fecskendőn és a csomagoláson. A csomagoláson és a fecskendőn feltüntetett lejárat idő (EXP) után ne alkalmazza a Cimziát. A lejárat idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Engedje, hogy az előretöltött fecskendő elérje a szobahőmérsékletet. Ez 30 percet vesz igénybe. Ez csökkenti az injekciózáskor jelentkező kellemetlen érzést.
 - Ne melegítse a gyógyszert! Hagyja magától felmelegedni!
- Ne vegye le a kupakot amíg nem készült fel a beadásra.
- Alaposan mossa meg a kezét.

2. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése

- A combján vagy a hasán válasszon ki egy területet.



- Minden egyes új injekciót az előzőtől eltérő helyre kell beadni.
 - Ne adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr vörös, véraláfutásos vagy kemény.
 - A csomagolásban talált alkoholos törlővel törölje le az injekció beadásának helyét. A műveletet belülről kifelé irányuló, körkörös mozdulatokkal végezze.
 - Az injekció beadása előtt már ne érintse meg ezt a területet.

3. Az injekció beadása

- Ne rázza fel a fecskendőt!



Ellenőrizze a fecskendő belsejében lévő gyógyszert.

- Ne használja fel a gyógyszert, ha az oldat elszíneződött, zavaros, vagy ha nagyobb részecskéket tartalmaz.
- Előfordulhat, hogy levegőbuborékot lát, ez normális jelenség. Az injekció beadása előtt nem szükséges a levegőbuborékok eltávolítása. Levegőbuborékokat tartalmazó oldat bőr alá történő beadása ártalmatlan.
- Egyenes mozdulattal távolítsa el a kupakot a tűről, közben ügyeljen arra, hogy ne érintse meg a tűt, és ne engedje, hogy a tű valamihez hozzáérjen! Ne hajlítsa meg a tűt!
- A kupak eltávolítását követő 5 percen belül adja be az injekciót!
- Finoman fogja össze a megtisztított területen a bőrt az egyik kezével, és határozottan tartsa ebben a helyzetben.

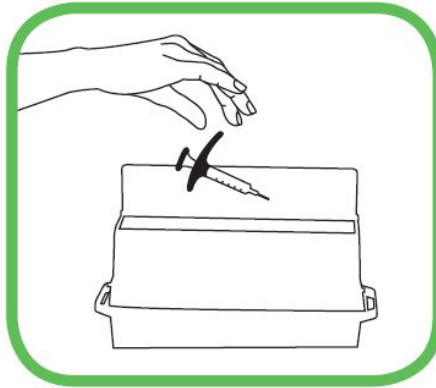


- A másik kezében lévő fecskendőt 45 fokban tartsa a bőrfelszínhez.
- Egy gyors, rövid mozdulattal teljesen szúrja be a tűt a bőrbe.
- A dugattyút előre tolva fecskendezze be az oldatot – a fecskendő teljes kiürítése akár 10 másodpercet is igénybe vehet.
- Amikor a fecskendő kiürült, óvatosan húzza ki a tűt a bőrből ugyanabban a szögben, amelyben beszúrta.
- Engedje el az összefogott bőrterületet.
- Egy gézdarabbal néhány másodpercig gyakoroljon nyomást az injekció beadásának helyére.
 - Ne dörzsölje az injekció beadásának helyét.
 - Egy kisméretű sebtapasszal lefedheti az injekció beadásának helyét, ha ezt szükségesnek tartja.

4. Használat után

- Ne használja újra a fecskendőt, és ne tegye vissza a tűvédőt!

- Az injekció beadása után a használt fecskendőt azonnal dobja ki az erre a célra rendszeresített speciális konténerbe, ahogyan azt kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész Önnek elmagyarázta



- A konténert tartsa gyermekektől elzárva.
- Amennyiben kezelőorvosa két injekció beadását írta elő, a 2. ponttól ismétlje meg a lépéseket.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Előretöltött fecskendő tűvédővel
certolizumab-pegol

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Cimzia és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Cimzia alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Cimziát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Cimziát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Kezelőorvosa egy fontos biztonsági információt tartalmazó, Betegemlékeztető kártyát is átad Önnek, amelyben megtalálható mindaz, amire a Cimzia-kezelés előtt, illetve alatt figyelnie kell. Ezt a Betegemlékeztető kártyát tartsa magánál.

1. Milyen típusú gyógyszer a Cimzia és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Cimzia hatóanyaga a certolizumab-pegol, egy emberi antitest fragmentum. Az antitestek olyan fehérjék, amelyek specifikusan felismernek más fehérjéket és hozzájuk kapcsolódnak. A Cimzia egy bizonyos fehérjéhez, az úgynevezett tumornekrózis faktor alféhoz (TNF-alfa) kötődik. Ezért a Cimzia a TNF α blokkolásával enyhíti a gyulladásos betegségeket, mint amilyen a reumás ízületi gyulladás, az axiális spondiloartritisz, a pszoriázisos artritisz (pikkelysömört kísérő ízületi gyulladás) és a pikkelysömör (pszoriázis). A TNF-alfa-hoz kötődő gyógyszereket TNF-gátlóknak nevezik.

A Cimziát a következő gyulladásos betegségekben alkalmazzák felnőtteknél:

- **reumatoid artritisz (reumás ízületi gyulladás),**
- **axiális spondiloartritisz** (gerinc kisízületi gyulladás, beleértve a spondilitisz ankilopoetikát és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgenképet nem mutató gerincízületi gyulladást),
- **pszoriázisos artritisz (pikkelysömört kísérő ízületi gyulladás)**
- **plakkos pszoriázis.**

Reumatoid artritisz

A Cimziát reumatoid artritisz kezelésére alkalmazzák. A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége. Ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos, aktív reumatoid artritiszben szenved, először egyéb gyógyszereket kaphat, általában metotrexátot. Ha nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, akkor Cimziát adnak Önnek az reumatoid artritisz kezelésére, metotrexáttal kombinálva. Amennyiben kezelőorvosa úgy dönt, hogy a metotrexát nem megfelelő az Ön számára, a Cimzia önmagában is adható.

A Cimziát metotrexáttal együtt a súlyos, aktív és progresszív reumatoid artritisz kezelésére is alkalmazhatják, metotrexát vagy más gyógyszer előzetes alkalmazása nélkül.

Az Önnek metotrexáttal együtt adott Cimziát az alábbiakra alkalmazzák:

- a betegsége okozta panaszok és tünetek csökkentésére
- az ízületi porcok és csontok betegség által okozott károsodásának lassítására
- fizikai aktivitásának és a mindennapi tevékenységek teljesítésének javítására

Spondilítisz ankilopoetika és a spondilítisz ankilopoetikára jellemző röntgenképet nem mutató axiális spondiloartritisz

A Cimziát súlyos, aktív spondilítisz ankilopoetika és a spondilítisz ankilopoetikára jellemző röntgenképet nem mutató axiális spondiloartritisz (amit nem radiográfiás axiális spondiloartritisznek is neveznek) kezelésére alkalmazzák. Ezek a betegségek a gerinc gyulladásos betegségei. Ha Ön spondilítisz ankilopoetikában vagy nem-radiográfiás axiális spondiloartritiszben szenved, először egyéb gyógyszereket kap. Ha nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, akkor Cimziát adnak Önnek:

- a betegsége okozta panaszok és tünetek csökkentésére
- fizikai aktivitásának és a mindennapi tevékenységek teljesítésének javítására

Pszoriázisos artritisz

A Cimziát aktív pszoriázisos artritisz kezelésére alkalmazzák. A pszoriázisos artritisz az ízületek gyulladásos betegsége, amelyhez általában pikkelysömör társul. Ha Ön aktív pszoriázisos artritiszben szenved, először egyéb gyógyszereket, általában metotrexátot kap. Ha nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, akkor Cimziát adnak Önnek metotrexáttal együtt:

- a betegsége okozta panaszok és tünetek csökkentésére
- fizikai aktivitásának és a mindennapi tevékenységek teljesítésének javítására

Amennyiben kezelőorvosa úgy dönt, hogy a metotrexát nem megfelelő az Ön számára, a Cimzia önmagában is adható.

Plakkos pszoriázis

A Cimziát közepesen súlyos - súlyos, plakkos pikkelysömör kezelésére alkalmazzák. A plakkos pikkelysömör a bőr gyulladásos betegsége, és a hajas fejbőrét, valamint a körmeit is érintheti. A Cimziát arra alkalmazzák, hogy a bőr gyulladását és az Ön betegségének egyéb jeleit, valamint tüneteit csökkentse.

2. Tudnivalók a Cimzia alkalmazása előtt

NE alkalmazza a Cimziát

- ha **ALLERGIÁS** (túlérzékeny) a certolizumab-pegolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyos fertőzése van, amibe beletartozik az aktív **TUBERKULÓZIS** (TBC) is.
- ha közepesen súlyos vagy súlyos **SZÍVELÉGTÉLENSÉGBEN** szenved. Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha a múltban vagy jelenleg súlyos szívbetegségben szenvedett/szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Még a Cimzia-kezelés előtt tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha az alábbiak bármelyike vonatkozik Önre:

Allergiás (túlérzékenységi) reakciók

- Ha olyan **ALLERGIÁS REAKCIÓKAT** tapasztal, mint a feszülő mellkas, ziháló légzés, szédülés, duzzanat vagy bőrkürités, hagyja abba a Cimzia alkalmazását és **AZONNAL** keresse fel kezelőorvosát. E reakciók egy része a Cimzia első alkalmazását követően léphetett fel.
- Ha valaha is volt allergiás reakciója a latexre.

Fertőzések

- Ha **VISSZATÉRŐ** vagy **OPPORTUNISTA FERTŐZÉSEI VANNAK** vagy más olyan állapotokban szenved, amelyek növelik a fertőzésveszélyt (pl. immunszuppresszáns-kezelést

- kap, ezek olyan gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a fertőzésekkel szembeni védekező képességet).
- Ha fertőzésben szenved, továbbá, ha olyan tünetei jelentkeznek, mint pl. a láz, sebek, kimerültség vagy fogászati problémák. Előfordulhat, hogy könnyebben alakulnak ki fertőzések Önnél a Cimzia-kezelés alatt, amibe beletartoznak a súlyos vagy a ritka esetekben akár életveszélyes fertőzések is.
 - **TUBERKULÓZIS (TBC)** eseteiről számoltak be a Cimziával kezelt betegeknél, ezért kezelőorvosa a Cimzia-kezelés elindítása előtt ellenőrzi Önnél a tuberkulózisra utaló esetleges jeleket és tüneteket. Ez a vizsgálat magában foglalja a teljes kórtörténetet, mellkasröntgent, és a tuberkulin próbát. A tesztek elvégzését rögzíteni kell az Ön Betegemlékeztető kártyáján. Ha lappangó (inaktív) tuberkulózist állapítanak meg, előfordulhat, hogy a Cimzia-kezelés előtt megfelelő tuberkulózis-elleni gyógyszereket kell szednie. Ritkán még abban az esetben is felléphet tuberkulózis a kezelés alatt, ha Ön megelőző tuberkulózis-kezelésben részesült. Igen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy olyan személlyel került közeli kapcsolatba, akinek tuberkulózisa volt. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha a tuberkulózis tünetei (állandósult köhögés, fogyás, fásultság vagy enyhe hőemelkedés) vagy bármilyen egyéb fertőzés tünetei jelentkeznek a Cimzia-kezelés alatt vagy azt követően.
 - Ha Önnél fennáll annak a kockázata, hogy Ön a **HEPATÍTISZ B VÍRUS (HBV)** vírus hordozója, ténylegesen vírushordozó vagy aktív **HEPATÍTISZ B VÍRUS (HBV)** fertőzésben szenved, a Cimzia a vírust hordozó személyeknél fokozhatja a kiújulás kockázatát. Amennyiben ez előfordul, hagyja abba a Cimzia alkalmazását. Mielőtt elkezdi a Cimzia-kezelést, kezelőorvosának ki kell vizsgálnia, hogy Ön fertőzött-e HBV-vel.

Szívelégtelenség

- Amennyiben Ön enyhe **SZÍVELÉGTELENSÉGBEN** szenved és Cimziával kezelik, kezelőorvosának szigorúan nyomon kell követnie az Ön szívelégtelenségének mindenkori állapotát. Igen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha a múltban súlyos szívbetegségben szenvedett vagy jelenleg abban szenved. Ha Önnél a szívelégtelenség új tünetei jelennek meg vagy a meglévők rosszabbodnak (pl. légszomja támad, dagadnak a lábai) azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a Cimzia-kezelést.

Daganatok

- Nem gyakran, de beszámoltak arról, hogy bizonyos típusú daganatok fordultak elő a Cimziával vagy egyéb TNF-gátlókkal kezelt betegeknél. A hosszú ideig súlyosabb fokú sokízületi gyulladásban (reumatoid artritisz) szenvedő betegeknél az átlagnál magasabb lehet a kockázata a nyirokrendszeret érintő, bizonyos daganattípusok, az úgynevezett limfómák kialakulásának. Ha Cimziát kap, növekedhet Önnél a limfóma vagy más rákbetegség kialakulásának a kockázata. Ezen kívül nem-melanóma típusú bőrdaganatok nem gyakori eseteit is megfigyelték a Cimziát szedő betegeknél. Amennyiben a Cimzia-kezelés alatt vagy után új bőrelváltozásokat észlel vagy a meglévő bőrléziók változáson mennek át, erről tájékoztassa kezelőorvosát.
- A TNF-gátló szerekkel kezelt gyermekeknél és serdülőknél előfordultak rákos megbetegedések, köztük ritka típusúak is, melyek néha halállal végződtek (lásd még lejjebb a „Gyermekek és serdülők” bekezdést).

Egyéb betegségek

- A krónikus elzáródásos tüdőbetegségben (COPD) szenvedő vagy erős dohányos betegeknél fokozott lehet a daganatos megbetegedések kockázata a Cimzia-kezelés alatt. Amennyiben Önnél krónikus elzáródásos tüdőbetegsége van vagy erős dohányos, beszélje meg kezelőorvosával, hogy a TNF-gátlókkal végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.
- Ha idegrendszeri megbetegedésben, pl. szklerózis multiplexben szenved, kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy alkalmazhatja-e a Cimziát vagy sem.
- Egyes betegeknél a szervezet nem képes megfelelő mennyiségű olyan vérsejtet termelni, amelyek segítenek leküzdeni a fertőzéseket vagy megállítják a vérzést. Ha belázasodik és a láz nem múlik el, véraláfutások keletkeznek a testén vagy könnyen vérzékenyvé válik, továbbá ha nagyon sápadt, azonnal hívja kezelőorvosát. Ebben az esetben kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a kezelést.

- Nem gyakran ugyan, de mégis megjelenhetnek egy lúpusz nevű betegség tünetei (pl. állandósult kiütések, láz, ízületi fájdalom, kimerültség). Ha ilyen tüneteket tapasztal, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a Cimzia-kezelést.

Oltások (vakcinák)

- Beszéljen kezelőorvosával, ha védőoltást kapott vagy fog kapni. Bizonyos (élő) oltóanyagokat nem kaphat a Cimzia-kezelés alatt.
- Bizonyos védőoltások fertőzéseket okozhatnak. Ha Ön terhessége alatt Cimziát kapott, csecsemője ezen fertőzésekkel szemben nagyobb kockázatnak lehet kitéve körülbelül öt hónapig azt követően, hogy Ön megkapta terhessége alatt az utolsó adagot. Fontos, hogy szóljon az Ön Cimzia-kezeléséről csecsemője kezelőorvosának és más egészségügyi szakembereknek, hogy el tudják dönteni, csecsemője kaphat-e bármilyen védőoltást.

Műtétek és fogászati beavatkozások

- Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha műtétet vagy fogászati beavatkozást terveznek Önnél. Mondja el a beavatkozást tervező sebésznek vagy fogorvosnak, hogy Cimzia-kezelés alatt áll, és mutassa meg nekik a Betegemlékeztető kártyát.

Gyermekek és serdülők

A Cimzia alkalmazása gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és a Cimzia

NE alkalmazza a Cimziát ha a sokízületi gyulladás (reumatoid artritisz) kezelésére használatos alábbi gyógyszereket kapja:

- anakinra
- abatacept

Ha bármilyen kérdése van, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

A Cimzia együtt alkalmazható a következő gyógyszerekkel:

- metotrexát,
- kortikoszteroidok vagy
- fájdalomcsillapító gyógyszerek, többek között nem-szteroid gyulladásgátlók (más néven NSAID-ok).

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Cimzia terhesség során csak akkor alkalmazandó, ha arra egyértelműen szükség van. Amennyiben Ön egy fogamzóképes nő, beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen hatékony fogamzásgátlási módszert alkalmazzon a Cimzia-kezelés alatt. Olyan nőknél, akik terhességet terveznek, fontolóra vehető a fogamzásgátlás alkalmazása a Cimzia utolsó adagját követő 5 hónapig.

Ha Ön terhessége alatt Cimziát kapott, csecsemője nagyobb kockázatnak lehet kitéve fertőzéssel szemben. Fontos, hogy szóljon az Ön Cimzia-kezeléséről csecsemője kezelőorvosának és más egészségügyi szakembereknek, mielőtt csecsemője bármilyen oltást kapna (bővebb tájékoztatásért lásd az oltásokról szóló pontot).

A Cimzia szoptatás alatt alkalmazható.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Cimzia kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Szédülés (többek között forgó jellegű szédülés, látászavar és kimerültség) bekövetkezhet a Cimzia alkalmazását követően.

A Cimzia nátrium-acetátot és nátrium-kloridot tartalmaz

Ez a gyógyszerkészítmény 400 mg-onként kevesebb, mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz, vagyis gyakorlatilag 'nátriummentesnek' tekinthető.

3. Hogyan kell alkalmazni a Cimziát?

A Cimziát kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnek, kórházban vagy klinikán.

Rheumatoid artritisz

- A sokizületi gyulladásban (reumatoid artritisz) szenvedő felnőtt betegek számára a kezdő adag 400 mg, amit a nulladik, második és negyedik héten kell beadni.
- Ezt követi a kéthetente adott 200 mg-os fenntartó adagolás. Ha Ön megfelelően reagál a gyógyszerre, akkor kezelőorvosa alternatív fenntartó adagolásként négyhetenként adott 400 mg-os dózist írhat fel.
- A metotrexát a Cimzia-kezelés alatt tovább alkalmazható. Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy a metotrexát nem megfelelő az Ön számára, a Cimzia önmagában is adható.

Axiális spondiloartritisz

- A kezdő adag gerincizületi gyulladásban (axiális spondiloartritisz) szenvedő felnőtt betegeknél 400 mg amit a 0., 2. és 4. héten kell beadni.
- Ezt követi a kéthetenként adott 200 mg-os (6. héten kezdve) vagy négyhetenként adott 400 mg-os (8. héten kezdve) fenntartó adagolás, a kezelőorvosa utasítása szerint. Ha legalább 1 éven keresztül kapott Cimziát, és reagál a gyógyszerre, kezelőorvosa egy csökkentett, 200 mg-os, 4 hetente alkalmazott fenntartó adagot írhat elő.

Pszoriázisos artritisz

- A pszoriázisos artritiszben szenvedő felnőtt betegek számára a kezdő adag 400 mg, amit a nulladik, második és negyedik héten kell beadni.
- Ezt követi a kéthetente adott 200 mg-os fenntartó adagolás. Ha Ön megfelelően reagál a gyógyszerre, akkor kezelőorvosa alternatív fenntartó adagolásként négyhetenként adott 400 mg-os dózist írhat fel.
- A metotrexát a Cimzia-kezelés alatt tovább alkalmazható. Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy a metotrexát nem megfelelő az Ön számára, a Cimzia önmagában is adható.

Plakkos pszoriázis

- A plakkos pikkelysömörben szenvedő felnőtteknél a kezdő adag 2 hetente 400 mg. (a 0., 2. és 4. héten alkalmazva),
- Amelyet 2 hetente alkalmazott 200 mg-os vagy 2 hetente alkalmazott 400 mg-os fenntartó adag követ a kezelőorvos utasításai szerint

Hogyan kell alkalmazni a Cimziát?

A Cimziát általában szakorvos vagy egészségügyi dolgozó adja be Önnek. A Cimziát vagy egy (200 mg-os adag) vagy két injekcióként (400 mg-os adag) kapja a bőr alá (szubkután alkalmazva, rövidítve SC). A készítményt rendszerint a comb vagy a has bőre alá adják be. Mindazonáltal ne adjon be injekciót arra a területre, ahol a bőr kivörösödött, véralfutásos vagy megkeményedett.

Ha az előírtnál több Cimziát alkalmazott

Mivel ezt a gyógyszert kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek, ezért valószínűtlen, hogy túlságosan nagy adagot kap. Mindig vigye magával a Betegemlékeztető kártyát.

Ha elfelejtette alkalmazni a Cimziát

Ha elfelejt vagy elmulaszt egy Cimzia-kezelést, a lehető leghamarabb kérjen új időpontot.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

AZONNAL tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket tapasztalja:

- súlyos bőrkiütések, csalánkiütés vagy az allergiás reakció egyéb tünetei (viszketés)
- arc-, kéz- és lábduzzanat (angioödéma)
- nehézlégzés, nyelési nehézség (ezeknek számtalan oka lehet)
- fizikai erőfeszítéskor vagy lefekvéskor jelentkező légszomj vagy a lábak duzzanata (szívelégtelenség)
- vérképzőszervi betegségre utaló olyan tünetek, mint a tartós láz, véraláfutások, vérzések, sápadtság (pánцитопénia, anémia, alacsony vérlemezkeszám, alacsony fehérvérsejtszám).
- súlyos bőrkiütések. Ezek vöröses, céltáblaszerű vagy kör alakú foltokként jelenhetnek meg a törzsön, gyakran hólyagokkal a közepükön, előfordulhat bőrhámlás, a száj, a torok, az orr, a nemi szervek és a szemek fekélyei, valamint láz és influenzaszerű tünetek (Stevens—Johnson-szindróma)

A LEHETŐ LEGHAMARABB tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő mellékhatásokat észleli:

- a fertőzés olyan jelei, mint a láz, általános rosszullét, kisebbedés, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés
- gyengeség- és fáradtságérzet
- köhögés
- bizsergés
- zsibbadás
- kettős látás
- kar- vagy lábgyengeség
- nem gyógyuló dudorok vagy nyílt sérülések.

A fenti tünetek az alábbiakban felsorolt, a Cimziával kapcsolatosan megfigyelt mellékhatások következményei is lehetnek:

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- baktériumfertőzések a test bármely tájékán (gennygyűlem)
- vírusfertőzések (beleértve a herpeszt, az övsömört és az influenzát is)
- láz
- magas vérnyomás
- bőrkiütés vagy viszketés
- fejfájás (többek között migrén)
- olyan érzékelési zavarok, mint az érzéskiesés, bizsergés, égő érzés
- gyengeségérzet, általános rosszullét
- fájdalom
- vérrendszeri rendellenességek
- májproblémák
- a beadás helyén jelentkező reakciók
- émelygés

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás állapotok, többek között allergiás orrfolyás (rinitisz) és a gyógyszer által előidézett allergiás reakciók (beleértve az anafilaxiás sokkot is)
- normál szövet elleni antitest
- vérképzőszervi és nyirokrendszeri rák, mint limfóma és leukémia
- tömör szerv daganatok

- bőrdaganatok, rákot megelőző bőrelváltozások
- jóindulatú (nem rákos) daganatok és ciszták (beleértve a bőr daganatait is)
- szívproblémák, beleértve a szívizom gyengülését, szívelégtelenséget, szívrohamot, a kellemetlen mellkasi érzést, illetve mellkasi nyomást, szívritmuszavart, többek között a rendszertelen szívverést is
- vizenyő (az arc vagy a lábak duzzanata)
- lúpusz (immunrendszeri/kötőszöveti betegség) tünetei (izomfájdalom, bőrkütiés, fényérzékenység és láz)
- érgyulladás
- szepszis (súlyos fertőzés, amely szervkárosodáshoz, sokkhoz és akár halálhoz is vezethet)
- tuberkulózis fertőzés
- gombás fertőzések (akkor fordulnak elő, amikor a szervezet fertőzésekkel szembeni védelme meggyengül)
- légzőrendszeri betegségek és gyulladások (többek között asztma, légszomj, köhögés, az orrüreg eltömődése, mellhártyagyulladás vagy nehézlégzés)
- hasi problémák, többek között folyadékgyülem a hasüregben, fekélyek (beleértve a szájfekélyt is), a bélfal kilyukadása (perforáció), puffadás, gyulladás, gyomorégés, gyomorrontás, szájszárazság
- epeproblémák
- izomproblémák, többek között emelkedett izomenzim-szintek
- a vér különböző sószintjeinek változásai
- változások a vér koleszterin- és zsírszintjében
- vérrögződés a vénákban vagy a tüdőben
- vérzések vagy véraláfutások
- a vörösvérsejtek számának változása, amibe beletartozik az alacsony vörösvérsejtszám (anémia), alacsony vérlemezkesszám vagy a vérlemezkék számának növekedése
- nyirokcsomó duzzanat
- influenzaszerű tünetek, hidegrázás, megváltozott hőérzékelés, éjszakai veritékezés, bőrpír
- szorongás és hangulatzavarok, pl. depresszió, az étvágy változása, a testtömeg változásai
- fülcsengés
- forgó jellegű szédülés (vertigo)
- ájulásérzet, eszméletvesztés
- a végtagokban jelentkező idegrendszeri betegségek, többek között érzéketlenség, bizsergés, égő érzés, szédülés, végtagremegés (tremor)
- bőrbetegségek, pl. újonnan kialakuló vagy súlyosbodó pikkelysömör, bőrgyulladások (például ekcéma), veritékmirigy betegségek, fekélyek, fényérzékenység, faggyúmirigy-gyulladás, véraláfutás, hajhullás, a bőr elszíneződése, körömleválás, száraz bőr és sérülések
- lassú sebgyógyulás
- vese és húgyúti problémák, beleértve a veseműködés károsodását, vér megjelenését a vizeletben, és a vizeletrendellenességeket
- a menstruációs ciklus (havi vérzés) zavarai, többek között a vérzés elmaradása vagy nagyfokú, illetve rendszertelen vérzés
- az emlő betegségei
- a szem- és szemhéj gyulladása, látászavarok, könnyelválasztási zavarok,
- a vér néhány paraméterének emelkedése (a vér alkalikus-foszfátáz szint emelkedése)
- megnyúlt véralvadási (koagulációs) idő

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- gyomor-bélrendszeri rák, melanóma (bőrdaganat),
- tüdőgyulladás (intersticiális tüdőbetegség, pneumonitisz),
- szélütés (sztrók), érelzáródás (arterioszklerózis), rossz vérkeringés, aminek következtében a láb és a kéz ujjai zsibbadnak és kifehérednek (Raynaud-féle jelenség), tarka lilás bőrelszíneződés, a bőrfelszín közelében lévő kis vénák láthatóvá válhatnak
- szívburokgyulladás
- szívritmuszavar
- a lép megnagyobbodása
- a vörösvértestek tömegének növekedése

- a fehérvérsejtek alakjának rendellenességei
- epekőképződés
- veseproblémák (beleértve a vesegyulladást)
- immunrendszeri zavarok, pl. szarkoidózis (bőrkiütés, ízületi fájdalom, láz), szérumbetegség, a zsírszövet gyulladása, angioneurotikus ödéma (az ajkak, az arc, a torok duzzanata)
- pajzsmirigy megbetegedések (golyva, fáradtság, fogyás)
- a vasszintek emelkedése a szervezetben
- a vér húgysavszintjének emelkedése
- öngyilkossági kísérlet, mentális károsodás, delírium
- hallóideg-, szemideg- vagy arcideggyulladás, koordinációs- vagy egyensúlyzavar
- fokozott bélmozgások
- sipoly (két szerv közötti járat) (bárhol kialakulhat)
- a szájüreg megbetegedései, többek között nyeléskor jelentkező fájdalom
- bőrleválás, hólyagképződés, a haj állagának változásai
- szexuális zavarok
- görcsroham
- dermatomiozitisznek nevezett állapot romlása (bőrkiütésnek néz ki, amelyet izomgyengeség kísér)
- Stevens—Johnson-szindróma (súlyos bőrbetegség, amelynek korai tünetei közé tartozik a rossz közérzet, a láz, a fejfájás és a bőrkiütés)
- gyulladásos bőrkiütés (eritéma multiforme)
- lichenoid reakciók (viszkető vöröseslila bőrkiütések és/vagy fonalszerű fehéresszürke vonalak a nyálkahártyákon)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg):

- szklerózis multiplex*
- Guillain-Barré szindróma*
- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egyik fajtája)*
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában.

*Ezek a mellékhatások erre a gyógyszerosztályra vonatkoznak, a Cimziával kapcsolatos előfordulási gyakoriság azonban nem ismert.

Egyéb mellékhatások

Amikor a Cimziát egyéb betegségek kezelésére alkalmazták, a következő, nem gyakori mellékhatások jelentkeztek:

- emésztőrendszeri szűkület (sztenózis)
- emésztőrendszeri elzáródás
- az általános fizikai állapot romlása
- spontán vetélés
- azoospermia (nem termelődnek hímivarsejtek)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Cimziát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson és a fecskendőn feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Az előretöltött fecskendő fénytől védve maximum egyszeri 10 napig tárolható szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on). Ennek az időszaknak a végén az előretöltött fecskendőket fel kell használni vagy ki kell dobni.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat elszíneződött, zavaros, vagy ha részecskéket lát benne.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Cimzia?

- A készítmény hatóanyaga a certolizumab-pegol. Előretöltött fecskendőnként 200 mg certolizumab-pegolt tartalmaz, egy milliliterben.
- Egyéb összetevők: nátrium-acetát, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont „A Cimzia nátrium-acetátot és nátrium-kloridot tartalmaz”).

Milyen a Cimzia külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Cimzia oldatos injekcióként felhasználásra kész, előretöltött fecskendőben áll rendelkezésre. Az oldat külleme a tisztától az opálosig, a színtelentől a sárgáig terjed.

Egy Cimzia csomag tartalma:

- az oldatot tartalmazó, két előretöltött fecskendő, tűvédővel
- két alkoholos törlő (az injekció kiválasztott beadási helyének fertőtlenítésére).

2 előretöltött fecskendőt és két alkoholos törlőt tartalmazó csomagolás.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgium

Gyártó

UCB Pharma S.A.

Chemin du Foriest

B-1420 Braine-l'Alleud

Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland
UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ/HH}

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

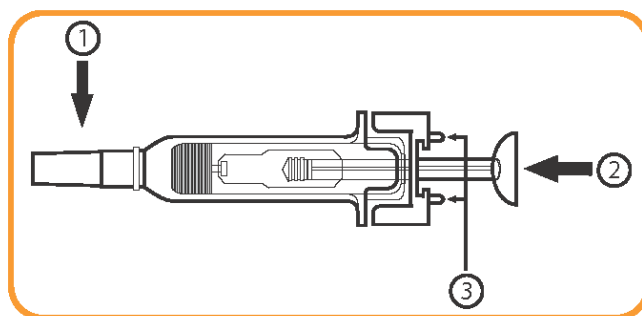
A következő információk csak orvosoknak és egészségügyi szakembereknek szólnak:

A CIMZIA INJEKCIÓ TŰVÉDŐVEL ELLÁTOTT ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐVEL TÖRTÉNŐ HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Az alábbi utasítások ismertetik, hogyan kell beadni a Cimzia injekciót. Kérjük, alaposan olvassa el az utasításokat, és lépésről-lépésre kövesse azokat.

Ez az injekció semmilyen más gyógyszerrel nem keverhető össze ugyanabban a fecskendőben.

Az alábbi ábrán a tűvédővel ellátott, előretöltött fecskendő látható.



1. ábra

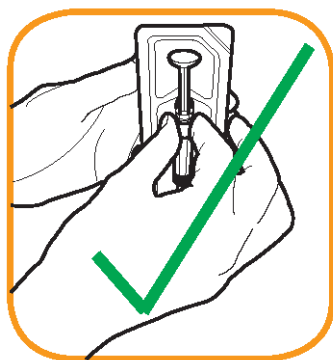
- 1: Tűvédő sapka
- 2: Dugattyú feje
- 3: Tűvédőt aktiváló eszköz

Mindegyik injekcióhoz szüksége lesz az alábbiakra:

- 1 tűvédővel ellátott, előretöltött fecskendő
- 1 alkoholos törlő

1. Összeállítás

- Vegye ki a Cimzia csomagot a hűtőszekrényből.
 - Ha a csomagolás zárása hiányzik vagy sérült – ne használja és forduljon gyógyszerészéhez
- A következő tartozékokat vegye ki a Cimzia csomagolásából és helyezze őket egy tiszta sima felületre:
 - Egy vagy két darab előretöltött fecskendő az előírt adagtól függően.
 - Egy vagy két darab alkoholos törlő.
- Ellenőrizze a lejárati időt a csomagoláson és az adagoló tálcán. A csomagoláson és az adagoló tálcán feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a Cimziát. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hagyja az előretöltött fecskendőt szobahőmérsékletűre melegedni. Ez 30 percet vesz igénybe. Ez csökkenti az injekció beadásakor jelentkező kellemetlen érzést.
 - Ne melegítse a gyógyszert! Hagyja magát felmelegedni!
- A fecskendő testénél fogva vegye ki az előretöltött fecskendőt az adagoló tálcából, ahogy azt a 2. ábra mutatja. **Az eltávolítás alatt NE érintse meg a tűvédőt aktiváló eszközt (az 1. ábrán 3-as számmal jelölve), hogy a tűvédő ne hogy túl korán fedje be a tűt.**



2. ábra



3. ábra

- Ne használja a fecskendőt, ha azt csomagolás nélkül kapta.
- A tűfedőt ne távolítsa el addig, amíg nem kész az injekció beadására. Alaposan mossa meg a kezét.

2. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése

- Válasszon ki egy területet a combon vagy a hason.
- Minden egyes új injekciót az előzőtől eltérő helyre kell beadni.
- Ne adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr vörös, véraláfutásos vagy kemény.
- A csomagolásban talált alkoholos törlővel törölje le az injekció beadásának helyét. A műveletet belülről kifelé irányuló, körkörös mozdulatokkal végezze.
- Az injekció beadása előtt már ne érintse meg ezt a területet.
- Amíg a bőr nem száradt meg, ne adja be az injekciót.

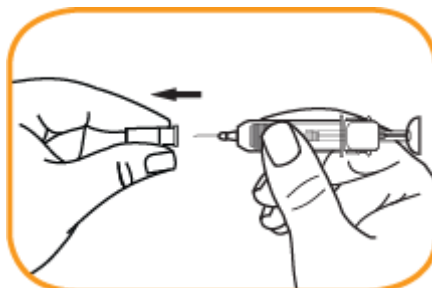
3. Az injekció beadása

- Ne rázza fel a fecskendőt.

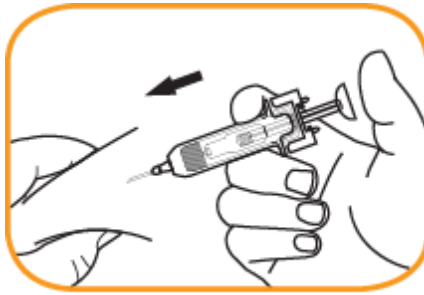


Ellenőrizze a fecskendő belsejében lévő gyógyszert.

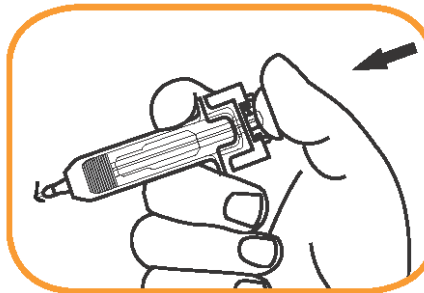
- Ne használja fel a gyógyszert, ha az oldat elszíneződött, zavaros, vagy ha nagyobb részecskéket tartalmaz.
- Előfordulhat, hogy levegőbuborékot lát, ez normális jelenség. Az injekció beadása előtt nem szükséges a levegőbuborékok eltávolítása. Levegőbuborékokat tartalmazó oldat bőr alá történő beadása ártalmatlan.
- Egyes vonalban történő húzással távolítsa el a tűről a tűfedő sapkát. Ügyeljen arra, hogy ne érintse meg a tűt, és ne engedje, hogy a tű valamihez hozzáérjen. Az eltávolítás során **NE érintse meg a tűvédőt aktiváló eszközt (az 1. ábrán 3-as számmal jelölve), hogy a tűvédő ne hogy túl korán fedje be a tűt.** A tűfedő sapka eltávolítását követően 5 percen belül adja be az injekciót.



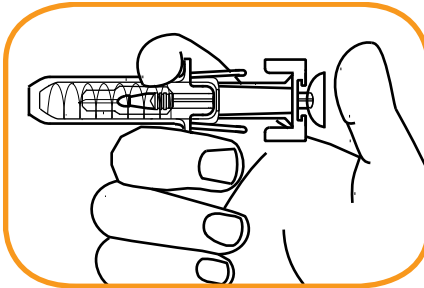
- Finoman fogja össze a megtisztított területen a bőrt az egyik kezével, és tartsa határozottan.
- A másik kezében lévő fecskendőt 45 fokos szögben tartsa a bőrfelszínhez.
- Egy gyors, rövid mozdulattal teljesen szűrje be a tűt a bőrbe.



- Engedje el az összefogott bőrterületet.
- A dugattyú fejét mindaddig tolja előre, amíg a **teljes adagot** be nem adja, és a dugattyú feje a tűvédőt aktiváló eszközbe nem kerül. A fecskendő kiürítése akár 10 másodpercet is igénybe vehet.



- Amikor a fecskendő kiürült, óvatosan húzza ki a tűt a bőrből ugyanabban a szögben, amelyben beszúrta.
- Vegye le a hüvelykujját a dugattyú fejről. Az üres fecskendő és tű **automatikusan visszakerül a tokba**, és ebben a helyzetben lezáródik.
- A biztonsági tűvédő eszköz csak akkor aktiválódik, ha a teljes adag beadásra került.



- Egy gézdarabbal néhány másodpercig gyakoroljon nyomást az injekció beadásának helyére.
 - Ne dörzsölje az injekció beadásának helyét.
 - Egy kisméretű sebtapasszal lefedheti az injekció beadásának helyét, ha ezt szükségesnek tartja.

4. Használat után

- Ne használja újra a fecskendőt.
- Bármely fel nem használt készítményt vagy hulladékot a helyi előírások szerint kell megsemmisíteni.
- Amennyiben kezelőorvosa két injekció beadását írta elő, a 2. ponttól ismételve meg a lépéseket.

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban certolizumab-pegol

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

3. Milyen típusú gyógyszer a Cimzia és milyen betegségek esetén alkalmazható?
4. Tudnivalók a Cimzia alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Cimziát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Cimziát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Kezelőorvosa egy fontos biztonsági információt tartalmazó, Betegemlékeztető kártyát is átad Önnek, amelyben megtalálható mindaz, amire a Cimzia-kezelés előtt, illetve alatt figyelnie kell. Ezt a Betegemlékeztető kártyát tartsa magánál.

1. Milyen típusú gyógyszer a Cimzia és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Cimzia hatóanyaga a certolizumab-pegol, egy emberi antitest fragmentum. Az antitestek olyan fehérjék, amelyek specifikusan felismernek más fehérjéket és hozzájuk kapcsolódnak. A Cimzia egy bizonyos fehérjéhez, az úgynevezett tumornekrózis faktor alfához (TNF-alfa) kötődik. Ezért a Cimzia a TNF α blokkolásával enyhíti a gyulladásos betegségeket, mint amilyen a reumás ízületi gyulladás, az axiális spondiloartritisz, a pszoriázisos artritisz (pikkelysömört kísérő ízületi gyulladás) és a pikkelysömör (pszoriázis). A TNF-alfa-hoz kötődő gyógyszereket TNF-gátlóknak nevezik.

A Cimziát a következő gyulladásos betegségekből alkalmazzák felnőtteknél:

- **reumatoid artritisz (reumás ízületi gyulladás),**
- **axiális spondiloartritisz** (gerinc kisízületi gyulladás, beleértve a spondilitisz ankilopoetikát és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgenképet nem mutató gerincízületi gyulladást),
- **pszoriázisos artritisz (pikkelysömört kísérő ízületi gyulladás)**
- **plakkos pszoriázis.**

Reumatoid artritisz

A Cimziát reumatoid artritisz kezelésére alkalmazzák. A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége. Ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos, aktív reumatoid artritiszben szenved, először egyéb gyógyszereket kaphat, általában metotrexátot. Ha nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, akkor Cimziát adnak Önnek az reumatoid artritisz kezelésére, metotrexáttal kombinálva. Amennyiben kezelőorvosa úgy dönt, hogy a metotrexát nem megfelelő az Ön számára, a Cimzia önmagában is adható.

A Cimziát metotrexáttal együtt a súlyos, aktív és progresszív reumatoid artritisz kezelésére is alkalmazhatják, metotrexát vagy más gyógyszer előzetes alkalmazása nélkül.

Az Önnek metotrexáttal együtt adott Cimziát az alábbiakra alkalmazzák:

- a betegsége okozta panaszok és tünetek csökkentésére
- az ízületi porcok és csontok betegség által okozott károsodásának lassítására
- fizikai aktivitásának és a mindennapi tevékenységek teljesítésének javítására

Spondilítisz ankilopoetika és a spondilítisz ankilopoetikára jellemző röntgenképet nem mutató axiális spondiloartrítisz

A Cimziát súlyos, aktív spondilítisz ankilopoetika és a spondilítisz ankilopoetikára jellemző röntgenképet nem mutató axiális spondiloartrítisz (amit nem radiográfiás axiális spondiloartritisznek is neveznek) kezelésére alkalmazzák. Ezek a betegségek a gerinc gyulladásos betegségei. Ha Ön spondilítisz ankilopoetikában vagy nem-radiográfiás axiális spondiloartritiszben szenved, először egyéb gyógyszereket kap. Ha nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, akkor Cimziát adnak Önnek:

- a betegsége okozta panaszok és tünetek csökkentésére
- fizikai aktivitásának és a mindennapi tevékenységek teljesítésének javítására

Pszoriázisos artrítisz

A Cimziát aktív pszoriázisos artrítisz kezelésére alkalmazzák. A pszoriázisos artrítisz az ízületek gyulladásos betegsége, amelyhez általában pikkelysömör társul. Ha Ön aktív pszoriázisos artritiszben szenved, először egyéb gyógyszereket, általában metotrexátot kap. Ha nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, akkor Cimziát adnak Önnek metotrexáttal együtt:

- a betegsége okozta panaszok és tünetek csökkentésére
- fizikai aktivitásának és a mindennapi tevékenységek teljesítésének javítására

Amennyiben kezelőorvosa úgy dönt, hogy a metotrexát nem megfelelő az Ön számára, a Cimzia önmagában is adható.

Plakkos pszoriázis

A Cimziát közepesen súlyos - súlyos plakkos pikkelysömör kezelésére alkalmazzák. A plakkos pikkelysömör a bőr gyulladásos betegsége, és a hajas fejbőrét, valamint a körmeit is érintheti. A Cimziát arra alkalmazzák, hogy a bőr gyulladását és az Ön betegségének egyéb jeleit, valamint tüneteit csökkentse.

2. Tudnivalók a Cimzia alkalmazása előtt

NE alkalmazza a Cimziát

- ha **ALLERGIÁS** (túlérzékeny) a certolizumab-pegolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyos fertőzése van, amibe beletartozik az aktív **TUBERKULÓZIS** (TBC) is.
- ha közepesen súlyos vagy súlyos **SZÍVELÉGTELENSÉGBEN** szenved. Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha a múltban vagy jelenleg súlyos szívbetegségben szenvedett/szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Még a Cimzia-kezelés előtt tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha az alábbiak bármelyike vonatkozik Önre:

Allergiás (túlérzékenységi) reakciók

- Ha olyan **ALLERGIÁS REAKCIÓKAT** tapasztal, mint a feszülő mellkas, ziháló légzés, szédülés, duzzanat vagy bőrkürités, hagyja abba a Cimzia alkalmazását és **AZONNAL** keresse fel kezelőorvosát. E reakciók egy része a Cimzia első alkalmazását követően léphet fel.
- Ha valaha is volt allergiás reakciója a latexre.

Fertőzések

- Ha **VISSZATÉRŐ** vagy **OPPORTUNISTA FERTŐZÉSEI VANNAK** vagy más olyan állapotokban szenved, amelyek növelik a fertőzésveszélyt (pl. immunszuppresszáns-kezelést

kap, ezek olyan gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a fertőzésekkel szembeni védekező képességet).

- Ha fertőzésben szenved, továbbá, ha olyan tünetei jelentkeznek, mint pl. a láz, sebek, kimerültség vagy fogászati problémák. Előfordulhat, hogy könnyebben alakulnak ki fertőzések Önnél a Cimzia-kezelés alatt, amibe beletartoznak a súlyos vagy a ritka esetekben akár életveszélyes fertőzések is.
- **TUBERKULÓZIS (TBC)** eseteiről számoltak be a Cimziával kezelt betegeknél, ezért kezelőorvosa a Cimzia-kezelés elindítása előtt ellenőrzi Önnél a tuberkulózisra utaló esetleges jeleket és tüneteket. Ez a vizsgálat magában foglalja a teljes kórtörténetet, mellkasröntgent, és a tuberkulin próbát. A tesztek elvégzését rögzíteni kell az Ön Betegemlékeztető kártyáján. Ha lappangó (inaktív) tuberkulózist állapítanak meg, előfordulhat, hogy a Cimzia-kezelés előtt megfelelő tuberkulózis-elleni gyógyszereket kell szednie. Ritkán még abban az esetben is felléphet tuberkulózis a kezelés alatt, ha Ön megelőző tuberkulózis-kezelésben részesült. Igen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy olyan személlyel került közeli kapcsolatba, akinek tuberkulózisa volt. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha a tuberkulózis tünetei (állandósult köhögés, fogyás, fásultság vagy enyhe hőemelkedés) vagy bármilyen egyéb fertőzés tünetei jelentkeznek a Cimzia-kezelés alatt vagy azt követően.
- Ha Önnél fennáll annak a kockázata, hogy Ön a **HEPATÍTISZ B VÍRUS (HBV)** hordozója, ténylegesen vírushordozó vagy aktív **HEPATÍTISZ B VÍRUS (HBV)** fertőzésben szenved, a Cimzia a vírust hordozó személyeknél fokozhatja a kiújulás kockázatát. Amennyiben ez előfordul, hagyja abba a Cimzia alkalmazását. Mielőtt elkezdi a Cimzia-kezelést, kezelőorvosának ki kell vizsgálnia, hogy Ön fertőzött-e HBV-vel.

Szívelégtelenség

- Amennyiben Ön enyhe **SZÍVELÉGTELENSÉGBEN** szenved és Cimziával kezelik, kezelőorvosának szigorúan nyomon kell követnie az Ön szívelégtelenségének mindenkori állapotát. Igen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha a múltban súlyos szívbetegségben szenvedett vagy jelenleg abban szenved. Ha Önnél a szívelégtelenség új tünetei jelennek meg vagy a meglévők rosszabbodnak (pl. légszomja támad, dagadnak a lábai) azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a Cimzia-kezelést.

Daganatok

- Nem gyakran, de beszámoltak arról, hogy bizonyos típusú daganatok fordultak elő a Cimziával vagy egyéb TNF-gátlókkal kezelt betegeknél. A hosszú ideig súlyosabb fokú sokízületi gyulladásban (reumatoid artritisz) szenvedő betegeknél az átlagnál magasabb lehet a kockázata a nyirokrendszeret érintő, bizonyos daganattípusok, az úgynevezett limfómák kialakulásának. Ha Cimziát kap, növekedhet Önnél a limfóma vagy más rákbetegség kialakulásának a kockázata. Ezen kívül nem-melanóma típusú bőrdaganatok nem gyakori eseteit is megfigyelték a Cimziát szedő betegeknél. Amennyiben a Cimzia-kezelés alatt vagy után új bőrelváltozásokat észlel vagy a meglévő bőrléziók változáson mennek át, erről tájékoztassa kezelőorvosát.
- A TNF-gátló szerekkel kezelt gyermekeknél és serdülőknél előfordultak rákos megbetegedések, köztük ritka típusúak is, melyek néha halállal végződtek (lásd még lejjebb a „Gyermekek és serdülők” bekezdést).

Egyéb betegségek

- A krónikus elzáródásos tüdőbetegségben (COPD) szenvedő vagy erős dohányos betegeknél fokozott lehet a daganatos megbetegedések kockázata a Cimzia-kezelés alatt. Amennyiben Önnek krónikus elzáródásos tüdőbetegsége van vagy erős dohányos, beszélje meg kezelőorvosával, hogy a TNF-gátlókkal végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.
- Ha idegrendszeri megbetegedésben, pl szklerózis multiplexben szenved, kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy alkalmazhatja-e a Cimziát vagy sem.
- Egyes betegeknél a szervezet nem képes megfelelő mennyiségű olyan vörsejtet termelni, amelyek segítenek leküzdeni a fertőzéseket vagy megállítják a vérzést. Ha belázasodik és a láz nem múlik el, véraláfutások keletkeznek a testen vagy könnyen vérezkennyé válik, továbbá ha nagyon sápadt, azonnal hívja kezelőorvosát. Ebben az esetben kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a kezelést.

- Nem gyakran ugyan, de mégis megjelenhetnek egy lúpusz nevű betegség tünetei (pl. állandósult kiütések, láz, ízületi fájdalom, kimerültség). Ha ilyen tüneteket tapasztal, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a Cimzia-kezelést.

Oltások (vakcinák)

- Beszéljen kezelőorvosával, ha védőoltást kapott vagy fog kapni. Bizonyos (élő) oltóanyagokat nem kaphat a Cimzia-kezelés alatt.
- Bizonyos védőoltások fertőzéseket okozhatnak. Ha Ön terhessége alatt Cimziát kapott, csecsemője ezen fertőzésekkel szemben nagyobb kockázatnak lehet kitéve körülbelül öt hónapig azt követően, hogy Ön megkapta terhessége alatt az utolsó adagot. Fontos, hogy szóljon az Ön Cimzia-kezeléséről csecsemője kezelőorvosának és más egészségügyi szakembereknek, hogy el tudják dönteni, csecsemője kaphat-e bármilyen védőoltást.

Műtétek és fogászati beavatkozások

- Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha műtétet vagy fogászati beavatkozást terveznek Önnél. Mondja el a beavatkozást tervező sebésznek vagy fogorvosnak, hogy Cimzia-kezelés alatt áll, és mutassa meg nekik a Betegemlékeztető kártyát.

Gyermekek és serdülők

A Cimzia alkalmazása gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és a Cimzia

NE alkalmazza a Cimziát ha a sokizületi gyulladás (reumatoid artritisz) kezelésére használatos alábbi gyógyszereket kapja:

- anakinra
- abatacept

Ha bármilyen kérdése van, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

A Cimzia együtt alkalmazható a következő gyógyszerekkel:

- metotrexát,
- kortikoszteroidok vagy
- fájdalomcsillapító gyógyszerek, többek között nem-szteroid gyulladásgátlók (más néven NSAID-ok).

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Cimzia terhesség során csak akkor alkalmazandó, ha arra egyértelműen szükség van. Amennyiben Ön egy fogamzóképes nő, beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen hatékony fogamzásgátlási módszert alkalmazzon a Cimzia-kezelés alatt. Olyan nőknél, akik terhességet terveznek, fontolóra vehető a fogamzásgátlás alkalmazása a Cimzia utolsó adagját követő 5 hónapig.

Ha Ön terhessége alatt Cimziát kapott, csecsemője nagyobb kockázatnak lehet kitéve fertőzéssel szemben. Fontos, hogy szóljon az Ön Cimzia-kezeléséről csecsemője kezelőorvosának és más egészségügyi szakembereknek, mielőtt csecsemője bármilyen oltást kapna (bővebb tájékoztatásért lásd az oltásokról szóló pontot).

A Cimzia szoptatás alatt alkalmazható.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Cimzia kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Szédülés (többek között forgó jellegű szédülés, látászavar és kimerültség) bekövetkezhet a Cimzia alkalmazását követően.

A Cimzia nátrium-acetátot és nátrium-kloridot tartalmaz

Ez a gyógyszerkészítmény 400 mg-onként kevesebb, mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz, vagyis gyakorlatilag 'nátriummentesnek' tekinthető.

3. Hogyan kell alkalmazni a Cimziát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Rheumatoid artritisz

- A sokízületi gyulladásban (reumatoid artritisz) szenvedő felnőtt betegek számára a kezdő adag 400 mg, amit a nulladik, második és negyedik héten kell beadni.
- Ezt követi a kéthetente adott 200 mg-os fenntartó adagolás. Ha Ön megfelelően reagál a gyógyszerre, akkor kezelőorvosa alternatív fenntartó adagolásként négyhetenként adott 400 mg-os dózist írhat fel.
- A metotrexát a Cimzia-kezelés alatt tovább alkalmazható. Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy a metotrexát nem megfelelő az Ön számára, a Cimzia önmagában is adható.

Axiális spondiloartritisz

- A kezdő adag gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloartritisz) szenvedő felnőtt betegeknél 400 mg, amit a 0., 2. és 4. héten kell beadni.
- Ezt követi a kéthetenként adott 200 mg-os (6. héten kezdve) vagy négyhetenként adott 400 mg-os (8. héten kezdve) fenntartó adagolás, a kezelőorvosa utasítása szerint. Ha legalább 1 éven keresztül kapott Cimziát, és reagál a gyógyszerre, kezelőorvosa egy csökkentett, 200 mg-os, 4 hetente alkalmazott fenntartó adagot írhat elő.

Pszoriázisos artritisz

- A pszoriázisos artritiszben szenvedő felnőtt betegek számára a kezdő adag 400 mg, amit a nulladik, második és negyedik héten kell beadni.
- Ezt követi a kéthetente adott 200 mg-os fenntartó adagolás. Ha Ön megfelelően reagál a gyógyszerre, akkor kezelőorvosa alternatív fenntartó adagolásként négyhetenként adott 400 mg-os dózist írhat fel.
- A metotrexát a Cimzia-kezelés alatt tovább alkalmazható. Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy a metotrexát nem megfelelő az Ön számára, a Cimzia önmagában is adható.

Plakkos pszoriázis

- A plakkos pikkelysömörben szenvedő felnőtteknél a kezdő adag 2 hetente 400 mg (a 0., 2. és 4. héten alkalmazva).
- Amelyet 2 hetente alkalmazott 200 mg-os vagy 2 hetente alkalmazott 400 mg-os fenntartó adag követ a kezelőorvos utasításai szerint.

Hogyan kell alkalmazni a Cimziát?

A Cimziát általában szakorvos vagy egészségügyi dolgozó adja be Önnek. A Cimziát vagy egy (200 mg-os adag) vagy két injekcióként (400 mg-os adag) kapja a bőr alá (szubkután alkalmazva, rövidítés: SC). A készítményt rendszerint a comb vagy a has bőre alá adják be. Mindazonáltal ne adjon be injekciót arra a területre, ahol a bőr kivörösödött, véraláfutásos vagy megkeményedett.

Utasítások a Cimzia öninjekciójához

Megfelelő képzést követően kezelőorvosa engedélyezheti, hogy Ön saját magának adja be a Cimzia injekciót. Kérjük, olvassa el a betegájékoztató végén lévő utasításokat arról, hogy miként kell beadni a Cimziát.

Amennyiben kezelőorvosa engedélyezte Önnek, hogy önmagának adja be az injekciót, mielőtt megkezdene az öninjekciózást, meg kell jelennie kezelőorvosánál ellenőrzés céljából:

- 12 hét után, ha reumás ízületi gyulladása, axiális spondiloarthritis vagy pszoriázisos artritisze van; illetve
- 16 hét után, ha plakkos pikkelysömöre van.

Ez azért kell, hogy az orvos eldönthesse, a Cimzia hatásos-e az Ön számára, vagy szükséges más kezelést fontolóra venni.

Ha az előírtnál több Cimziát alkalmazott

Amennyiben kezelőorvosa engedélyezte Önnek azt, hogy saját maga adja be az injekciókat és véletlenül az előírtnál gyakrabban alkalmazta a gyógyszert, erről tájékoztassa kezelőorvosát. Mindig vigye magával a kezelőorvoshoz a Betegemlékeztető kártyát, és a Cimzia külső doboz csomagolását, még akkor is, ha az üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Cimziát

Amennyiben kezelőorvosa engedélyével saját magának adja be az injekciót és erről elfeledkezik, adja be a következő Cimzia adagot, amint eszébe jut. Ezután beszéljen kezelőorvosával, és adja be magának a következő adagokat az utasításoknak megfelelően.

Ha idő előtt abbahagyja a Cimzia alkalmazását

Kezelőorvosával való egyeztetés nélkül ne hagyja abba a Cimzia-kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

AZONNAL tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket tapasztalja:

- súlyos bőrkiütések, csalánkiütés vagy az allergiás reakció egyéb tünetei (viszketés)
- arc-, kéz- és lábduzzanat (angioödéma)
- nehézlégzés, nyelési nehézség (ezeknek számtalan oka lehet)
- fizikai erőfeszítéskor vagy lefekvéskor jelentkező légszomj vagy a lábak duzzanata (szívelégtelenség)
- vérképzőszervi betegségekre utaló olyan tünetek, mint a tartós láz, véraláfutások, vérzések, sápadtság (pánцитопénia, anémia, alacsony vérlemezkeszám, alacsony fehérvérsejtszám).
- súlyos bőrkiütések. Ezek vöröses, céltáblaszerű vagy köralakú foltokként jelenhetnek meg a törzsen, gyakran hólyagokkal a közepükön, előfordulhat bőrhámlás, a száj, a torok, az orr, a nemi szervek és a szemek fekélyei, valamint láz és influenzaszerű tünetek (Stevens—Johnson-szindróma)

A LEHETŐ LEGHAMARABB tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő mellékhatásokat észleli:

- a fertőzés olyan jelei, mint a láz, általános rosszullét, kisebbedés, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés
- gyengeség- és fáradtságérzet
- köhögés
- bizsergés
- zsibbadás
- kettős látás
- kar- vagy lábgyengeség
- nem gyógyuló dudorok vagy nyílt sérülések.

A fenti tünetek az alábbiakban felsorolt, a Cimziával kapcsolatosan megfigyelt mellékhatások következményei is lehetnek:

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- baktériumfertőzések a test bármely tájékán (gennygyülem)

- vírusfertőzések (beleértve a herpeszt, az övsömört és az influenzát is)
- láz
- magas vérnyomás
- bőrkiütés vagy viszketés
- fejfájás (többek között migrén)
- olyan érzékelési zavarok, mint az érzéskiesés, bizsergés, égő érzés
- gyengeségérzet, általános rosszullét
- fájdalom
- vérrendszeri rendellenességek
- májproblémák
- a beadás helyén jelentkező reakciók
- émelygés

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás állapotok, többek között allergiás orrfolyás (rinitisz) és a gyógyszer által előidézett allergiás reakciók (beleértve az anafilaxiás sokkot is)
- normál szövet elleni antitest
- vérképzőszervi és nyirokrendszeri rák, mint limfóma és leukémia
- tumor szerv daganatok
- bőrdaganatok, rákot megelőző bőrelváltozások
- jóindulatú (nem rákos) daganatok és ciszták (beleértve a bőr daganatait is)
- szívproblémák, beleértve a szívizom gyengülését, szívelégtelenséget, szívrohamot, a kellemetlen mellkasi érzést, illetve mellkasi nyomást, szívritmuszavart, többek között a rendszertelen szívverést is
- vizenyő (az arc vagy a lábak duzzanata)
- lúpusz (immunrendszeri/kötőszöveti betegség) tünetei (izomfájdalom, bőrkiütés, fényérzékenység és láz)
- érgyulladás
- szepszis (súlyos fertőzés, amely szervkárosodáshoz, sokkhoz és akár halálhoz is vezethet)
- tuberkulózis fertőzés
- gombás fertőzések (akkor fordulnak elő, amikor a szervezet fertőzésekkel szembeni védelme meggyengül)
- légzőrendszeri betegségek és gyulladások (többek között asztma, légszomj, köhögés, az orrüreg eltömődése, mellhártyagyulladás vagy nehézlégzés)
- hasi problémák, többek között folyadékgyülem a hasüregben, fekélyek (beleértve a szájfekélyt is), a bélfal kilyukadása (perforáció), puffadás, gyulladás, gyomorégés, gyomorrontás, szájszárazság
- epeproblémák
- izomproblémák, többek között emelkedett izomenzim-szintek
- a vér különböző sósztintjeinek változásai
- változások a vér koleszterin- és zsírszintjében
- vérrögképződés a vénákban vagy a tüdőben
- vérzések vagy vérálfutások
- a vörösvérsejtek számának változása, amibe beletartozik az alacsony vörösvérsejtszám (anémia), alacsony vérlemezkesszám vagy a vérlemezkék számának növekedése
- nyirokcsomó duzzanat
- influenzaszerű tünetek, hidegrázás, megváltozott hőérzékelés, éjszakai veritékezés, bőrpír
- szorongás és hangulatzavarok, pl. depresszió, az étvágy változása, a testtömeg változásai
- fülcsengés
- forgó jellegű szédülés (vertigo)
- ájulásérzet, eszméletvesztés
- a végtagokban jelentkező idegrendszeri betegségek, többek között érzéketlenség, bizsergés, égő érzés, szédülés, végtagremegés (tremor)
- bőrbetegségek, pl. újonnan kialakuló vagy súlyosbodó pikkelysömör, bőrgyulladás (például ekcéma), veritékmirigy betegségek, fekélyek, fényérzékenység, faggyúmirigy-gyulladás, vérálfutás, hajhullás, a bőr elszíneződése, körömleválás, száraz bőr és sérülések
- lassú sebgyógyulás

- vese és húgyúti problémák, beleértve a veseműködés károsodását, vér megjelenését a vizeletben, és a vizeleti rendellenességeket
- a menstruációs ciklus (havi vérzés) zavarai, többek között a vérzés elmaradása vagy nagyfokú, illetve rendszertelen vérzés
- az emlő betegségei
- a szem- és szemhéj gyulladása, látászavarok, könnyelválasztási zavarok,
- a vér néhány paraméterének emelkedése (a vér alkalikus-foszfátáz szint emelkedése)
- megnyúlt véralvadási (koagulációs) idő

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- gyomor-bélrendszeri rák, melanóma (bőrdaganat),
- tüdőgyulladás (intersticiális tüdőbetegség, pneumonitisz)
- szélütés (sztrók), érelzáródás (arterioszklerózis), rossz vérkeringés, aminek következtében a láb és a kéz ujjai zsibbadnak és kifehérednek (Raynaud-féle jelenség), tarka lilás bőrelszíneződés, a bőrfelszín közelében lévő kis vénák láthatóvá válhatnak
- szívburokgyulladás
- szívritmuszavar
- a lép megnagyobbodása
- a vörösvértestek tömegének növekedése
- a fehérvérsejtek alakjának rendellenességei
- epekőképződés
- veseproblémák (beleértve a vesegyulladást)
- immunrendszeri zavarok, pl. szarkoidózis (bőrkiütés, ízületi fájdalom, láz), szérumbetegség, a zsírszövet gyulladása, angioneurotikus ödéma (az ajkak, az arc, a torok duzzanata)
- pajzsmirigy megbetegedések (golyva, fáradtság, fogyás)
- a vasszintek emelkedése a szervezetben
- a vér húgysavszintjének emelkedése
- öngyilkossági kísérlet, mentális károsodás, delírium
- hallóideg-, szemideg- vagy arcideggyulladás, koordinációs- vagy egyensúlyzavar
- fokozott bélmozgások
- sipoly (két szerv közötti járat) (bárhol kialakulhat)
- a szájüreg megbetegedései, többek között nyeléskor jelentkező fájdalom
- bőrleválás, hólyagképződés, a haj állagának változásai
- szexuális zavarok
- görcsroham
- dermatomiozitisznek nevezett állapot romlása (bőrkiütésnek néz ki, amelyet izomgyengeség kísér)
- Stevens—Johnson-szindróma (súlyos bőrbetegség, amelynek korai tünetei közé tartozik a rossz közérzet, a láz, a fejfájás és a bőrkiütés)
- gyulladásos bőrkiütés (eritéma multiforme)
- lichenoid reakciók (viszkető vöröseslila bőrkiütések és/vagy fonalszerű fehéresszürke vonalak a nyálkahártyákon)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg):

- szklerózis multiplex*
- Guillain-Barré szindróma*
- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egyik fajtája)*
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában.

*Ezek a mellékhatások erre a gyógyszerosztályra vonatkoznak, a Cimziával kapcsolatos előfordulási gyakoriság azonban nem ismert.

Egyéb mellékhatások

Amikor a Cimziát egyéb betegségek kezelésére alkalmazták, a következő, nem gyakori mellékhatások jelentkeztek:

- emésztőrendszeri szűkület (sztenózis)
- emésztőrendszeri elzáródás
- az általános fizikai állapot romlása
- spontán vetélés
- azoospermia (nem termelődnek hímivarsejtek)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Cimziát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson és az injekciós tollon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

Az előretöltött injekciós toll fénytől védve maximum egyszeri 10 napig tárolható szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on). Ennek az időszaknak a végén az előretöltött injekciós tollakat fel kell használni vagy ki kell dobni.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat elszíneződött, zavaros, vagy ha részecskéket lát benne.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Cimzia?

- A készítmény hatóanyaga a certolizumab-pegol. Előretöltött injekcióstollanként 200 mg certolizumab-pegolt tartalmaz, egy milliliterben.
- Egyéb összetevők: nátrium-acetát, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont „A Cimzia nátrium-acetátot és nátrium-kloridot tartalmaz”).

Milyen a Cimzia külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Cimzia oldatos injekcióként felhasználásra kész, előretöltött injekciós tollban (AutoClicks) áll rendelkezésre. Az oldat külleme a tisztától az opálosig, a színtelentől a sárgáig terjed.

Egy Cimzia csomag tartalma:

- az oldatot tartalmazó, két AutoClicks előretöltött injekciós toll
- két alkoholos törlő (az injekció kiválasztott beadási helyének fertőtlenítésére).

2 előretöltött injekciós tollat és két alkoholos törlőt tartalmazó csomagolás, 6 előretöltött injekciós tollat (3 csomagban, csomagonként 2 injekciós toll) és 6 alkoholos törlőt (3 csomagban, csomagonként 2 törlő) tartalmazó, illetve 10 előretöltött injekciós tollat (5 csomagban, csomagonként 2 injekciós toll) és 10 alkoholos törlőt (5 csomagban, csomagonként 2 törlő) tartalmazó gyűjtőcsomagolás kizárásával van forgalomban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

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

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ/HH}

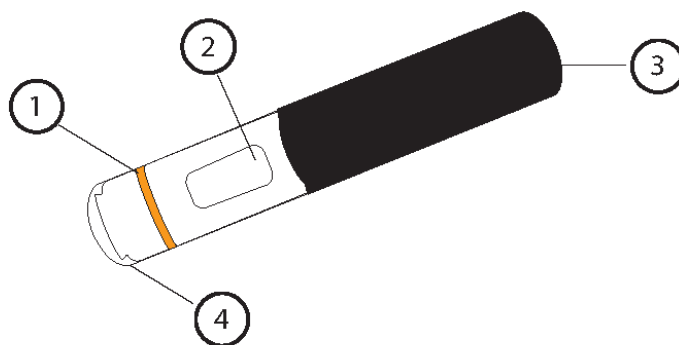
Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

AZ ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLLBAN LÉVŐ CIMZIA INJEKCIÓ HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Megfelelő képzés után a beteg saját magának is beadhatja az injekciót, illetve más, például egy családtag vagy barát is beadhatja a gyógyszert. Az alábbi utasítások ismertetik azt, hogy miként kell beadni a Cimzia előretöltött injekciós tollat (AutoClicks). Kérjük, alaposan olvassa el az utasításokat és lépésről-lépésre kövesse azokat. Az öninjekciózás technikáját kezelőorvosa vagy egy egészségügyi dolgozó fogja betanítani Önnek. Ne kísérelje meg az öninjekciózást, amíg teljesen biztos abban, hogy pontosan megértette miként kell előkészíteni és beadni az injekciót.

Alább látható az AutoClicks előretöltött injekciós toll ábrája.



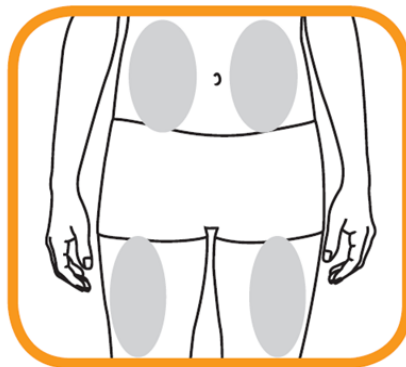
1. Narancssárga sáv
2. Ellenőrző ablak
3. Fekete markolat
4. Átlátszó kupak

1. Összeállítás

- Vegye ki a Cimzia csomagot a hűtőszekrényből.
 - Ha a csomagolás zárása hiányzik vagy sérült – ne használja és forduljon gyógyszerészéhez.
- A következő tartozékokat vegye ki a Cimzia csomagolásából és helyezze őket egy tiszta sima felületre:
 - Egy vagy 2 darab AutoClicks előretöltött injekciós tollat z előírt adagtól függően.
 - Egy vagy 2 darab alkoholos törlőt.
- Ellenőrizze a lejárat dátumot az injekciós tollon és a csomagoláson. A csomagoláson és az injekciós tollon feltüntetett lejárat idő (EXP) után ne alkalmazza a Cimziát. A lejárat idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hagyja, hogy elérje a szobahőmérsékletet. Ez 30-45 percet vesz igénybe. Ez csökkenti az injekció beadásakor jelentkező kellemetlen érzést.
 - Ne melegítse a gyógyszert! Hagyja magától felmelegedni!
 - Ne vegye le a kupakot amíg nem készült fel a beadásra.
- Alaposan mossa meg a kezét.

2. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése

- A combján vagy a hasán válasszon ki egy területet.



- Minden egyes új injekciót az előzőtől eltérő helyre kell beadni.
 - Ne adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr vörös, véraláfutásos vagy kemény.
 - A csomagolásban talált alkoholos törlővel törölje le az injekció beadásának helyét. A műveletet belülről kifelé irányuló, körkörös mozdulatokkal végezze.
 - Az injekció beadása előtt már ne érintse meg ezt a területet.

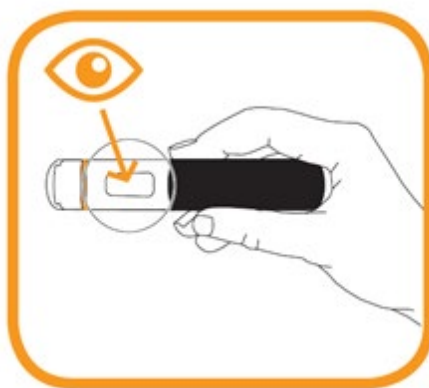
3. Az injekció beadása

- Az AutoClicks előretöltött injekciós tollat úgy tervezték, hogy pontosan és biztonságosan működjön. Azonban, ha az alábbi lépések bármelyikét elrontja, és/vagy bizonytalan a beadás módjával kapcsolatban, keresse fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- Ne rázza fel az előretöltött injekciós tollat.

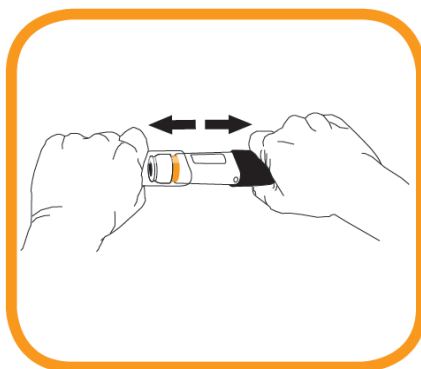


Ellenőrizze a gyógyszert az injekciós toll oldalán lévő ellenőrző ablakon.

- Ne használja fel az előretöltött injekciós tollat, ha az oldat elszíneződött, zavaros, vagy ha nagyobb részecskéket tartalmaz.
- Előfordulhat, hogy levegőbuborékokat lát, ez normális jelenség. Levegőbuborékokat tartalmazó oldat bőr alá történő beadása ártalmatlan.



- Fogja meg egy kézzel erősen az előretöltött injekciós tűt a fekete markolatnál.
- A másik kezével markolja meg a kupakot, és egyenes irányban történő mozdulattal vegye le. Levétel közben ne fordítsa el a kupakot, mert elakadhat a belső szerkezet.



- Kupak eltávolítását követően 5 percen belül adja be az injekciót. Ne helyezze vissza a kupakot!
- Bár nem látható, a tű hegye szabadon van. Ne próbálja meg megfogni a tűt, mivel ezzel aktiválhatja az előretöltött injekciós tollat.
- Tartsa az injekciós tollat merőlegesen (90 fokos szögben) a bőréhez, amit előzőleg megtisztított (az injekció beadási helye).



- Nyomja az injekciós tollat erősen a bőréhez. Az injekció akkor kezdődik, amikor az első kattantást hallja, és a narancssárga sáv az injekciós toll alján eltűnik.



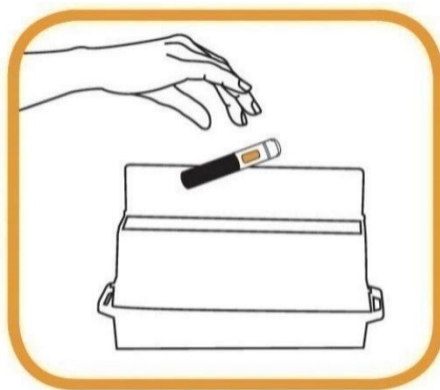
- Tartsa az injekciós tűt a helyén erősen lenyomva, amíg egy második kattanás hallatszik, és az ellenőrző ablak narancssárga lesz. Ez eltarthat 15 másodpercig is. Ekkor az injekció beadása befejeződött. Ha az ellenőrző ablak narancssárgára változik, és egy második kattanást hall, az injekció befejeződött. Ha bizonytalan a beadás módjával kapcsolatban, keresse fel kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ne próbálja meg megismételni a beadást anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.



- A tű automatikusan vissza fog ugrani az üres injekciós tollba. Ne próbálja meg megfogni a tűt.
- A használt injekciós tollat az injekciós toll merőleges kihúzásával óvatosan el tudja távolítani a bőrből.
- Nyomjon egy darab gézt néhány másodpercig az injekció helyére.
 - Ne dörzsölje az injekció helyét.
 - Ha szükséges, az injekció helyét takarja el egy sebtapasszal.

4. Használat után

- Ne használja újra az injekciós tollat. Nem szükséges visszatenni a kupakot.
- Az injekció beadása után a használt injekciós tollat azonnal dobja ki az erre a célra rendszeresített speciális konténerbe, ahogyan azt kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész Önnek elmagyarázta.



- A konténert tartsa gyermekektől elzárva.
- Amennyiben kezelőorvosa két injekció beadását írta elő, a 2. ponttól ismétlje meg a lépéseket.