

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 1 ml užpildytame švirkšte yra 200 mg certolizumabo pegolo.

Certolizumabas pegolas yra rekombinantinis humanizuotas antikūno Fab' fragmentas prieš naviko nekrozės faktorių alfa (NNFα), ekspresuojamas *Escherichia coli* ir sujungtas su polietileno glikoliu (PEG).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus ar opalescuojantis, bespalvis arba geltonas tirpalas. Paruošto tirpalo pH yra apie 4,7.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatooidinis artritas

Cimzia ir metotreksato (MTK) derinys skiriamas:

- suaugusių pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu reumatooidiniu artritu (RA), kurių reakcija į ligą modifikuojančius antireumatinis vaistus (LMARV), įskaitant MTK, buvo nepakankama, gydymui. Tais atvejais, kai netoleruojamas MTK ar kai negalima tęsti gydymo MTK, galima gydyti vien tik Cimzia
- sunkaus, aktyvaus ir progresuojančio RA gydymui suaugusiesiems, dar negydytiems MTK ar kitais LMARV.

Cimzia, vartojamas kartu su MTK, sumažina sąnarių pažeidimo progresavimą (rentgenologinio tyrimo duomenimis) ir pagerina jų funkciją.

Ašinis spondiloartritas

Cimzia skirtas suaugusiems pacientams sunkaus aktyvaus ašinio spondiloartrito, pasireiškiančio toliau nurodytomis formomis, gydymui.

Ankilozinis spondilitas (AS) (dar vadinamas radiografiniu ašiniu spondiloartritu)

Suaugusiesiems, sergantiems sunkiu aktyviu ankilozinio spondilitu, kuriems stebimas nepakankamas atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU).

Ašinis spondiloartritas be radiografinių AS požymių (dar vadinamas neradiografiniu ašiniu spondiloartritu)

Suaugusiesiems, sergantiems sunkiu aktyviu ašiniu spondiloartritu be radiografinių AS požymių, bet turintiems objektyvių uždegimo požymių, remiantis padidėjusia C reaktyvinio baltymo (CRB) koncentracija ir (arba) magnetinio rezonanso tyrimo (MRT) duomenimis, kuriems stebimas nepakankamas atsakas į gydymą NVNU.

Psoriazinis artritas

Cimzia skirtas suaugusiųjų, sergančių aktyviu psoriaziniu artritu, kurių atsakas į gydymą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (LMARV) buvo nepakankamas, gydymui kartu su metotreksatu (MTK).

Tais atvejais, kai netoleruojamas metotreksatas ar kai negalima tęsti gydymo metotreksatu, galima gydyti vien tik Cimzia.

Plokštelinė psoriazė

Cimzia skirtas vidutinio sunkumo ir sunkiai plokštelinei psoriazei gydyti suaugusiems, kurie yra tinkami sisteminiam gydymui.

Daugiau informacijos apie gydomąjį poveikį pateikiama 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti bei prižiūrėti gydytojas, patyręs diagnozuojant ir gydant būkles, kurių gydymui skirtas Cimzia. Pacientui turi būti duota speciali priminimo kortelė.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas, ašinis spondiloartritas, plokštelinė psoriazė

Isotinamoji dozė

Rekomenduojama pradinė Cimzia dozė suaugusiems pacientams yra 400 mg (leidžiamos 2 injekcijos po oda po 200 mg) 0, 2 ir 4 savaitėmis. Jeigu reikia, reumatoidinio artrito ir psoriazinio artrito gydymui, vartojant Cimzia, galima tęsti gydymą metotreksatu.

Palaikomoji dozė

Reumatoidinis artritas

Po pradinės dozės rekomenduojama palaikomoji Cimzia dozė suaugusiems pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, yra 200 mg kas 2 savaites. Pasireiškus klinikiniam atsakui, galima svarstyti alternatyvios palaikomosios 400 mg dozės kas 4 savaites skyrimą. Jeigu reikia, vartojant Cimzia galima tęsti gydymą metotreksatu.

Ašinis spondiloartritas

Po pradinės dozės rekomenduojama palaikomoji Cimzia dozė suaugusiems pacientams, sergantiems ašiniu spondiloartritu, yra 200 mg kas 2 savaites arba 400 mg kas 4 savaites. Praėjus bent vieneriems gydymo Cimzia metams, galima svarstyti galimybę pacientus, kurių remisija ilgalaikė, gydyti sumažinta palaikomąja 200 mg kas 4 savaites doze (žr. 5.1 skyrių).

Psoriazinis artritas

Po pradinės dozės rekomenduojama palaikomoji Cimzia dozė suaugusiems pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu, yra po 200 mg kas 2 savaites. Pasireiškus klinikiniam atsakui, galima svarstyti alternatyvios palaikomosios po 400 mg dozės kas 4 savaites skyrimą. Jeigu reikia, vartojant Cimzia galima tęsti gydymą metotreksatu.

Aukščiau nurodytoms indikacijoms turimi duomenys rodo, kad klinikinė reakcija paprastai pasiekama per 12 gydymo savaitių. Gydymo tęsimas turi būti kruopščiai apsvarstomas pacientams, kuriems nepasireiškė akivaizdi terapinė nauda per pirmąsias 12 savaitių.

Plokštelinė psoriazė

Po pradinės dozės palaikomoji Cimzia dozė plokšteline psoriaze sergantiems suaugusiems pacientams yra 200 mg kas 2 savaites. Pacientams, kurių atsakas nepakankamas, gali būti apsvarstytas 400 mg dozės skyrimas kas 2 savaites (žr. 5.1 skyrių).

Turimi plokšteline psoriaze sergančių suaugusiųjų duomenys rodo, kad klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 16 gydymo savaitių. Jeigu per pirmąsias 16 gydymo savaitių terapinės naudos požymių nėra, reikia atidžiai pergalvoti, ar verta pacientams toliau tęsti gydymą. Kai kuriems pacientams, kurių pradinis atsakas dalinis, tęsiant gydymą po 16 savaitės būklė gali pagerėti.

Praleista dozė

Pacientams, kurie praleido dozę, reikia rekomenduoti susileisti sekančią Cimzia dozę iškart kai tik prisimena ir tęsti kitų dozių injekcijas, kaip nurodyta.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija (< 18 metų)

Cimzia saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra.

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Dozės koreguoti nereikia. Farmakokinetikos tyrimų duomenimis, amžius neturi poveikio (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Cimzia poveikio šioms pacientams tyrimų nebuvo atlikta. Jokių dozavimo rekomendacijų nėra (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Visas užpildyto švirkšto turinys (1 ml) turi būti suleistas tikta po oda. Injekciją reikia atlikti šlaunies ar pilvo srityje.

Jeigu gydytojas nusprendžia, pacientai, atitinkamai apmokyti atlikti injekciją, gali patys susileisti Cimzia naudodami užpildytą švirkštą ir jei reikia, toliau prižiūrint medikams. Užpildytas švirkštas su adatos apsauga turi būti naudojamas tik sveikatos priežiūros specialistų. Gydytojas turi aptarti su pacientu kuris injekcijos atlikimo būdas yra tinkamiausias.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvi tuberkuliozė ar kita sunki infekcija, pvz., sepsis ar oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas (NYHA III/IV klasė) (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcijos

Prieš pradėdant gydyti Cimzia, gydymo metu ir pabaigus gydymą, reikia atidžiai stebėti pacientus, kad būtų laiku nustatyti infekcijos, įskaitant tuberkuliozė, simptomai. Kadangi certolizumabo pegolo eliminacija gali trukti iki 5 mėnesių, pacientus reikia stebėti visą šį laikotarpį (žr. 4.3 skyrių).

Negalima pradėti gydyti Cimzia pacientų, sergančių kliniškai reikšminga aktyvia infekcine liga, įskaitant lėtines ar vietines infekcijas, kol infekcija nebus suvaldyta (žr. 4.3 skyrių).

Gydymo Cimzia metu atsiradus infekcijai, pacientus reikia atidžiai stebėti. Jei pacientams atsiranda nauja sunki infekcinė liga, gydymą Cimzia reikia nutraukti, kol infekcija nebus suvaldyta. Gydytojai turi atsargiai skirti Cimzia pacientams, kuriems yra buvę pasikartojančių ar oportunistinių infekcijų, ar tiems, kurių gretutinė būklė gali lemti infekcijos atsiradimą, įskaitant ir gydymą imunosupresantais.

Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, dėl pačios ligos ir taikomo gydymo gali nepasireikšti tipiški infekcijos simptomai, įskaitant karščiavimą. Todėl nepaprastai svarbu anksti nustatyti bet kokią infekcinę ligą, ypač sunkią, netipiškai pasireiškiančią infekciją, kad diagnozė nebūtų nustatyta per vėlai ir būtų laiku pradėtas gydymas.

Yra duomenų apie sunkias infekcines ligas, įskaitant sepsį ir tuberkuliozę (taip pat ir miliarinę, diseminuotą ar ekstrapulmoninę tuberkuliozę) ir oportunistines infekcijas (pvz., histoplazmozė, nokardijozė, kandidamikozė) pacientams, gydomiems Cimzia. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi.

Tuberkuliozė

Prieš pradėdant gydymą Cimzia, visi pacientai turi būti patikrinti dėl aktyvios ar neaktyvios (latentinės) tuberkuliozės. Itin detalieji medicininiai duomenys turi būti įvertinti pacientams, sirgusiems tuberkulioze, galėjusiems turėti kontaktų su sergančiais aktyvia tuberkulioze, taip pat gydytiems ar gydomiems imunosupresantais. Visiems pacientams reikia atlikti tinkamus atrankinius tyrimus, t. y. tuberkulino odos mėginį ir krūtinės ląstos rentgenologinį tyrimą (gali būti taikomos vietinės rekomendacijos). Atliktų tyrimų rezultatus rekomenduojama surašyti į paciento priminimo kortelę. Gydytojams reikia prisiminti apie klaidingai neigiamų tuberkulino odos mėginių galimybę, ypač sunkiai sergantiems pacientams, arba tiems, kurių imuninė sistema nusilpusi.

Jei prieš pradėdant gydymą ar gydymo metu diagnozuojama aktyvi tuberkuliozė, negalima pradėti gydyti Cimzia arba gydymas turi būti nutraukiamas (žr. 4.3 skyrių).

Jei įtariama neaktyvi (latentinė) tuberkuliozė reikia pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu patirties tuberkuliozės gydyme. Visose žemiau aprašytose situacijose, gydymo Cimzia naudos/rizikos santykis turi būti kruopščiai apsvarstytas.

Jei diagnozuojama latentinė tuberkuliozė, prieš pradėdant gydyti Cimzia reikia taikyti atitinkamą tuberkuliozės gydymą, laikantis vietinių rekomendacijų.

Prieš pradėdant gydyti Cimzia, reikia apsvarstyti galimybę taikyti tuberkuliozės gydymą pacientams, kurie yra sirgę latentine ar aktyvia tuberkulioze, kuriems adekvatus gydymo kursas nebuvo patvirtintas ir jei pacientams yra svarbių rizikos veiksnių susirgti tuberkulioze, nors tuberkuliozės mėginiai yra neigiami. Prieš pradėdant gydyti Cimzia, reikia apsvarstyti ir biologinių TB mėginių taikymą, jei manoma, kad gali būti latentinė tuberkuliozės infekcija, nepaisant BCG vakcinacijos.

Nepaisant ankstesnio ar kartu skiriamo profilaktinio gydymo nuo tuberkuliozės, NNF antagonistais, įskaitant Cimzia, gydytiems pacientams pasitaikė aktyvios tuberkuliozės atvejų. Kai kuriems pacientams, kurie buvo sėkmingai gydyti dėl aktyvios tuberkuliozės, gydant Cimzia, tuberkuliozė vėl atsinaujino.

Pacientus reikia perspėti, kad kreiptųsi į gydytoją, jei gydymo Cimzia metu ar po gydymo pasireikštų tuberkuliozės infekcijai būdingi požymiai arba simptomai (pvz., nuolatinis kosulys, išsekimas/svorio netekimas, subfebrili temperatūra, vangumas).

Virusinio hepatito B (HBV) atsinaujinimas

NNF antagonistais, taip pat certolizumabu pegolu gydomiems pacientams, kurie yra lėtiniai viruso nešiotojai (pvz. paviršiaus antigenas teigiamas), pasireiškė hepatito B atsinaujinimas. Kai kuriais atvejais baigėsi mirtimi.

Prieš pradėdant gydymą Cimzia, pacientai turi būti ištirti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kuriems yra gautas teigiamas HBV infekcijos tyrimo rezultatas, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties.

HBV nešiotojai, kuriems reikalingas gydymas Cimzia, gydymo metu ir keletą mėnesių jį užbaigus, turi būti atidžiai stebimi, ar neatsirado aktyvaus HBV požymių ir simptomų. Nėra pakankamai duomenų, kaip išvengti HBV atsinaujinimo šį virusą nešiojantiems pacientams, gydomiems priešvirusiniais vaistinėmis preparatais kartu su NNF antagonistais. Pacientams, kuriems atsinaujina HBV, gydymas Cimzia turi būti nutrauktas ir pradėtas veiksmingas priešvirusinis gydymas kartu su tinkamu palaikomojo gydymu.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferacinės ligos

Galimas NNF antagonistų vaidmuo piktybinių auglių išsivystymui nėra žinomas. Atsargiai reikia skirti NNF antagonistus pacientams, kuriems yra buvę piktybinių navikų, ir reikia gerai apsvarstyti, ar toliau gydyti tuos pacientus, kuriems atsiranda piktybinių ligų.

Turimais duomenimis negalima atmesti galimo limfomos, leukemijos ar kitų piktybinių navikų atsiradimo pavojaus pacientams, gydytiems NNF antagonistais.

Klinikinių Cimzia ir kitų NNF antagonistų tyrimų metu buvo pastebėta, kad pacientams, vartojusiems NNF antagonistų, buvo daugiau limfomų ir kitų piktybinių navikų atvejų negu kontrolinės grupės pacientams, vartojusiems placebo (žr. 4.8 skyrių). Po vaistinio preparato pateikimo į rinką buvo pranešta apie NNF antagonistais gydytų pacientų leukemijos atvejus. Sergantiems reumatoidiniu artritu, esant labai aktyviai uždegiminei ligai, yra didesnis pavojus susirgti limfoma ir leukemija, o tai apsunkina rizikos apskaičiavimą.

Nebuvo tirti pacientai, kurie buvo sirgę piktybiniais navikais, arba tie, kuriems gydymo Cimzia metu išsivysčius piktybiniam navikui buvo tęsiamas gydymas.

Odos vėžiai

NNF antagonistais, įskaitant certolizumabu pegolu, gydytiems pacientams buvo pastebėta melanomos ir Merkelio ląstelių karcinomos atvejų (žr. 4.8 skyrių). Visiems pacientams, o ypač turintiems odos vėžio rizikos veiksnių, rekomenduojama periodiškai ištirti odą.

Vaikų piktybiniai navikai

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką buvo pranešta apie piktybinių navikų, kai kuriais atvejais mirtinų, atvejus NNF antagonistais gydytiems vaikams, paaugliams ir jauniems suaugusiems (iki 22 metų amžiaus) (gydymas pradėtas ne vyresniems kaip 18 metų asmenims). Maždaug pusė jų buvo limfomos. Kitais atvejais pasireiškė įvairūs piktybiniai navikai, tarp jų reti piktybiniai navikai, paprastai susiję su imunosupresija. Negalima atmesti piktybinių navikų atsiradimo rizikos NNF antagonistais gydomiems vaikams ir paaugliams.

Po vaistinių preparatų pateikimo į rinką NNF antagonistų vartojusiems pacientams registruota hepatospleninės T-ląstelių limfomos atvejų. Šio reto T-ląstelių limfomos tipo ligos eiga yra labai agresyvi ir paprastai baigiasi mirtimi. Dauguma šių su NNF antagonistų vartojimu susijusių atvejų pasireiškė paaugliams ir jauniems suaugusiems vyrams, kurie sirgo Krono liga arba opiniu kolitu. Diagnozavus arba prieš nustatant diagnozę beveik visi šie pacientai kartu su NNF antagonistu vartojo imunosupresantų azatioprino ar 6-merkaptopurino. Cimzia gydomiems pacientams atmesti hepatospleninės T ląstelių limfomos atsiradimo rizikos negalima.

Lėtine obstrukcinė plaučių liga (LOPL)

Žvalgomųjų klinikinių tyrimų metu buvo įvertintas kitų NNF antagonistų, infliksimabo vartojimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL). Buvo pastebėta, kad pacientams, gydytiems infliksimabu, buvo daugiau piktybinių navikų atvejų, dažniausiai plaučių ar galvos ir kaklo srityse, lyginant su kontrolinės grupės pacientais. Visi pacientai daug rūkė. Todėl reikia atsargiai vartoti NNF antagonistų LOPL sergantiems pacientams, taip pat pacientams, kuriems yra padidėjęs pavojus susirgti piktybiniais navikais dėl didelio rūkymo.

Stazinis širdies nepakankamumas

Cimzia negalima vartoti esant vidutinio sunkumo ar sunkiam širdies nepakankamumui (žr. 4.3 skyrių). Atliekant klinikinius tyrimus su kitais NNF antagonistais, buvo pastebėtas staziniu širdies nepakankamumu sergančių pacientų būklės pablogėjimas ir padidėjęs mirštamumas nuo stazinio širdies nepakankamumo. Taip pat buvo duomenų apie stazinį širdies nepakankamumą reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, gydomiems Cimzia. Pacientams, kuriems yra lengvas širdies nepakankamumas (NYHA I/II klasė), Cimzia reikia vartoti atsargiai. Pacientams, kuriems atsiranda ar pasunkėja stazinio širdies nepakankamumo požymiai, gydymas Cimzia turi būti nutrauktas.

Kraujodaros organų reakcijos

Pranešimai apie pasireiškusius pancytopenijos, įskaitant aplastinę anemiją, atvejus, gydant NNF antagonistais, buvo reti. Gydant Cimzia pasitaikė nepageidaujamų reiškinių, susijusių su kraujodaros sistema, įskaitant mediciniškai reikšmingą citopeniją (leukopenija, pancytopenija, trombocitopenija) (žr. 4.8 skyrių). Visus pacientus reikia informuoti, kad jie nedelsdami kreiptųsi į gydytoją, jei gydant Cimzia jiems pasireiškia požymių ir simptomų, kurie gali būti susiję su kraujo pokyčiais ar infekcijomis (pvz., nuolatinis karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas, blyškumas). Nustačius, kad yra reikšmingų kraujodaros organų veiklos pokyčių, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti šių pacientų gydymą Cimzia.

Nervų sistemos reiškiniai

Vartojant NNF antagonistus, retais atvejais pasireiškė ar paūmėjo demielinizuojančių ligų klinikiniai simptomai ir atsirado jų rentgenologiniai požymiai, įskaitant išsėtinę sklerozę. Prieš pradedant gydymą Cimzia, turi būti kruopščiai apsvarstytas gydymo NNF antagonistais naudos ir rizikos santykis pacientams, anksčiau sirgusiems demielinizuojančiomis ligomis arba joms pasireiškus neseniai. Gydant Cimzia retais atvejais buvo pastebėta nervų sistemos sutrikimų, įskaitant traukulius, neuritą ir periferinę neuropatiją.

Padidėjęs jautrumas

Sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų vartojant Cimzia pasireiškė retai. Kai kurios iš jų pasireiškė po pirmosios Cimzia dozės pavartojimo. Jei atsiranda padidėjusio jautrumo reakcija, reikia tuoj pat nutraukti Cimzia vartojimą ir pradėti atitinkamą gydymą.

Duomenų apie Cimzia vartojimą pacientams, kuriems yra buvę sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų gydant kitais NNF antagonistais nepakanka, todėl tokius pacientus reikia gydyti atsargiai.

Jautrumas lateksui

Apsauginio adatos gaubto, esančio Cimzia užpildyto švirkšto nuimamojo dangtelio viduje, sudėtyje yra natūralaus kaučiuko latekso darinio (žr. 6.5 skyrių). Sąlytis su natūralaus kaučiuko lateksu gali sukelti sunkias alergines reakcijas lateksui jautriems asmenims. Cimzia užpildyto švirkšto nuimamajame adatos dangtelyje antigeninio latekso baltymo iki šiol nebuvo aptikta. Vis dėlto negalima visiškai atmesti potencialios rizikos, kad lateksui jautriems asmenims gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcijos.

Imunosupresija

Kadangi navikų nekrozės faktorius (NNF) sukelia uždegimą ir moduliuoja ląstelinį imuninį atsaką, yra galimybė, kad NNF antagonistai, įskaitant Cimzia, gali sukelti organizmo imunosupresiją ir paveikti apsigynimą nuo infekcijų ir piktybinių navikų.

Autoimunitetas

Gydant Cimzia gali susidaryti antikūnų, prieš branduolio antigenus (angl. ANA), retai gali išsivystyti į vilkligę panašus sindromas (žr. 4.8 skyrių). Ilgalaikio gydymo Cimzia poveikis autoimuninių ligų atsiradimui nežinomas. Jei Cimzia gydomiems pacientams pasireiškia į vilkligę panašus sindromas, gydymą reikia nutraukti. Cimzia nebuvo tirta pacientų populiacijoje, kurioje yra buvę susirgimų vilklige (žr. 4.8 skyrių).

Skiepai

Cimzia gydytus pacientus galima skiepyti vakcinomis, išskyrus gyvosiomis vakcinomis. Nėra duomenų apie Cimzia gydomų pacientų atsaką į vakcinavimą gyvosiomis vakcinomis ar apie antrinę infekcijos perdavimą skiepijant gyvą vakciną. Gyvosios vakcinos neturi būti vartojamos kartu su Cimzia.

Placebo kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys reumatoidiniu artritu, tarp Cimzia ir placebo vartojusių pacientų buvo stebimas panašus antikūnų atsakas, kai pneumokokinė polisacharidinė vakcina ir gripo vakcina buvo skiriamos kartu su Cimzia. Pacientams, vartojusiems Cimzia kartu su metotreksatu, buvo stebimas silpnesnis humoralinis atsakas, lyginant su pacientais, vartojusiais tik Cimzia. Klinikinė šio poveikio reikšmė nežinoma.

Kitų biologinių preparatų vartojimas

Klinikinių tyrimų metu vartojant anakinrą (interleukino-1 antagonistą) arba abataceptą (CD28 moduliatorių) kartu su kitu NNF antagonistu etanerceptu, pasitaikė neutropenija bei sunkių infekcijų ir nebuvo pastebėta didesnės naudos, nei gydant vienu NNF antagonistu. Atsižvelgiant į nepageidaujamų reiškinių pobūdį gydant kitu NNF antagonistu, o taip pat abataceptu ir anakinra, manoma, kad panašus toksinis poveikis gali būti derinant anakinrą ar abataceptą ir kitus NNF antagonistus. Todėl nerekomenduojama certolizumabo pegolo vartoti kartu su anakinra ar abataceptu (žr. 4.5 skyrių).

Chirurgija

Saugumo patirties apie Cimzia vartojimą pacientams, kuriems yra atliktos chirurginės procedūros, nepakanka. Jei planuojamos chirurginės procedūros, reikia atsižvelgti į certolizumabo pegolo 14 dienų pusinės eliminacijos laiką. Pacientai, kuriems gydymo Cimzia metu reikalingos chirurginės procedūros, turi būti atidžiai stebimi dėl galimos infekcijos ir turi būti imtasi atitinkamų priemonių.

Dalinio aktyvinto tromboplastino laiko tyrimas (DATL)

Pacientams, gydomiems Cimzia, kinta kai kurie kraujo krešėjimo tyrimai. Cimzia gali sąlygoti klaidingai didesnius DATL tyrimo rezultatus pacientams, kuriems nėra kraujo krešėjimo sutrikimų. Šis poveikis buvo pastebėtas atliekant dalinio tromboplastino laiko – *lupus* antikoagulianto (LA) mėginį ir standartinio tikslinio dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (STA-DATL) automatinį mėginį iš *Diagnostica Stago* bei *HemosIL APTT-SP* skysčio ir *HemosIL* liofilizuoto silicio dioksido mėginius iš *Instrumentation Laboratories*. Kiti DATL tyrimai taip pat gali būti paveikti. Nėra duomenų, kad Cimzia turi kokį nors poveikį kraujo krešėjimui *in vivo*. Jei pacientas gydomas Cimzia, reikia labai atsargiai interpretuoti nenormalius kraujo krešėjimo mėginius. Nebuvo pastebėta poveikio trombino laiko (TL) ir protrombino laiko (PL) tyrimams.

Senyvi pacientai

Klinikinių tyrimų metu infekcijų paplitimas tarp vyresnių nei 65 metų amžiaus asmenų buvo akivaizdžiai didesnis, palyginti su jaunesniais asmenimis, nors patirtis yra ribota. Senyvus pacientus reikia gydyti atsargiai ir skirti ypatingą dėmesį dėl infekcijos atsiradimo.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis kartu vartojamas metotreksatas, kortikosteroidai, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) ir analgetikai neturėjo poveikio certolizumabo farmakokinetikai.

Nerekomenduojama kartu su certolizumabu pegolu vartoti anakinros ar abatacepto (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant Cimzia kartu su metotreksatu, metotreksato farmakokinetikai didesnio poveikio nebuvo. Lyginant atliktų tyrimų duomenis certolizumabo pegolo farmakokinetika buvo tokia pat kaip sveikų žmonių.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Cimzia vartojančioms pacientėms reikia apsvaistinti vaisingoms moterims tinkamą kontracepcijos metodą. Jeigu moteris planuoja nėštumą, reikia įvertinti klinikinį poreikį tęsti gydymą Cimzia. Jei nuspręsta pašalinti Cimzia iš organizmo iki pastojimo, kontracepciją reikia tęsti 5 mėnesius po paskutinės Cimzia dozės (žr. 5.2 skyrių).

Nėštumas

Duomenys apie žmones

Daug nėščių moterų tyrimų duomenų (daugiau kaip 1 500 nėštumų, kai Cimzia buvo vartojamas per pirmąjį trimestrą) apie perspektyviai registruotus nėštumus, kurių baigtys žinomos, nerodo poveikio įgimtoms formavimosi ydoms arba toksinio poveikio vaisiui / naujagimiui. Vyksta nuolatinis duomenų rinkimas iš farmakologinio budrumo atvejų pranešimų ir nėštumo registro.

Nėštumo registro (tyrimas OTIS) duomenimis Cimzia bent pirmąjį trimestrą gydytų moterų gyvų gimusių kūdikių sunkių apsigimimų dalis buvo 15 iš 132 (11,4 %), o tų pačių indikacijų ligomis sirgusių, bet Cimzia negydytų moterų atveju – 8 iš 126 (6,3 %) (santykinė rizika – 1,85; 95 % PI 0,74–4,60). Panašus santykis buvo stebėtas, kai Cimzia gydytos moterys buvo palygintos su moterimis, nesergančiomis ligomis, atitinkančiomis patvirtintas Cimzia indikacijas (dalis – 10 iš 126 (7,9 %), o santykinė rizika – 1,65; 95 % PI 0,75–3,64). Nebuvo nustatytas joks sunkių ar nesunkių apsigimimų modelis.

Nebuvo aiškių skirtumų tarp Cimzia gydytos grupės ir abiejų palyginamųjų grupių pagal savaiminio persileidimo, sunkių arba oportunistinių infekcijų, paguldymo į ligoninę, nepageidaujamų reakcijų į vakciną rodiklius, kai vaikai buvo stebimi iki 5 metų amžiaus. Cimzia grupėje nebuvo fiksuota negyvų kūdikių gimimo arba nėštumo nutrūkimo atvejų, o ligos nepaveiktoje grupėje buvo 2 negyvų kūdikių gimimo ir 3 nėštumo nutrūkimo atvejai. Tyrimo metodologinis ribotumas, įskaitant mažą imties dydį ir nerandomizuotą modelį, gali turėti įtakos duomenų vertinimui.

Klinikiniame tyrime ištyrus 21 moterį, kuri nėštumo metu vartojo Cimzia, certolizumabo pegolio koncentracija plazmoje atitiko ribas, stebėtas nenėščių suaugusių pacienčių atveju (žr. 5.2 skyrių).

Klinikiniame tyrime 16 moterų nėštumo metu buvo gydomos certolizumabo pegoliu (200 mg kas 2 savaites arba 400 mg kas 4 savaites). Certolizumabo pegolio koncentracija plazmoje buvo išmatuota 14 kūdikių gimimo metu. Iš jų 13 kūdikių nustatyta koncentracija buvo žemesnė už kiekybinio įvertinimo ribą (ŽKĮR), o vieno – 0,042 µg/ml, kai kūdikio ir motinos plazmos santykis gimimo metu buvo 0,09 %. 4 ir 8 savaitę certolizumabo pegolio koncentracija visų kūdikių kraujyje buvo ŽKĮR. Mažos certolizumabo pegolio koncentracijos kūdikių plazmoje klinikinė reikšmė kūdikiams nežinoma. Prieš vartojant gyvas arba gyvas susilpnintas vakcinas (pvz., BCG vakciną), rekomenduojama palaukti bent 5 mėnesius po paskutinio karto, kuomet motina vartojo Cimzia nėštumo metu, nebent skiepijimo nauda aiškiai viršija gyvų arba gyvų susilpnintų vakcinų vartojimo teorinę riziką kūdikiams.

Duomenys apie gyvūnus

Tyrimai su gyvūnais naudojant graužikų antikūną, prieš žiurkių NNFα, neparodė žalingo poveikio vaisingumui arba vaisiaus vystymuisi. Tačiau to nepakanka, kad būtų galima atmesti žalingą poveikį žmogaus reprodukcinei sistemai (žr. 5.3 skyrių). Kadangi Cimzia slopina NNFα, vartojamas nėštumo metu, jis gali sutrikdyti normalų naujagimio imuninį atsaką.

Ikiklinikinių tyrimų duomenimis per placentą prasiskverbia mažas arba nereikšmingas certolizumabo pegolio homologinio Fab fragmento (ne Fc regionas) kiekis (žr. 5.3 skyrių).

Cimzia galima vartoti nėštumo metu tik esant klinicinei būtinybei. Dozės koreguoti nereikia.

Žindymas

Cimzia gali būti vartojamas žindymo metu.

Klinikinio tyrimo metu 17 žindyvių, kurios buvo gydomos Cimzia, certolizumabo pegolo iš plazmos į motinos pieną pateko minimaliai. Motinai skirtos certolizumabo pegolo dozės dalis, pasiekianti kūdikio organizmą per 24 valandas, buvo nuo 0,04 % iki 0,30 %. Be to, kadangi certolizumabas pegolas yra baltymas, kuris išgertas yra suskaidomas virškinimo trakte, manoma, jog absoliutus biologinis prieinamumas žindomam kūdikiui yra labai mažas.

Vaisingumas

Vyriškos lyties graužikams buvo pastebėtas spermatozoidų judrumo sumažėjimas ir spermatozoidų skaičiaus mažėjimo tendencija (žr. 5.3 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu, skirtų įvertinti certolizumabo pegolo poveikį spermos kokybės rodikliams, atsitiktinių imčių būdu 20 sveikų vyrų buvo suleista vienkartinė 400 mg certolizumabo pegolo ar placebo dozė po oda. Per 14 stebėjimo periodo savaitių jokio certolizumabo pegolo poveikio spermos kokybės rodikliams lyginant su placebo nepastebėta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Cimzia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Vartojant Cimzia gali pasireikšti svaigulys (įskaitant svaigimą (*vertigo*), regėjimo sutrikimą ir nuovargį) (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Reumatoidinis artritas

Kontroliuojamųjų ir atvirų tyrimų, trukusių ne ilgiau kaip 92 mėnesius, metu Cimzia poveikis buvo tiriamas 4049 pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu.

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu pacientams, kurie vartojo Cimzia, ekspozicija buvo maždaug 4 kartus ilgesnė negu placebo grupėje. Šis ekspozicijos skirtumas pirmiausiai atsirado dėl to, kad pacientai, kurie gavo placebo, iš tyrimo pasitraukė anksti. Be to, tyrimų RA-I ir RA-II metu buvo privaloma sąlyga pašalinti iš tyrimo pacientus, kurie į gydymą nereagavo 16 savaitę, ir dauguma iš jų buvo gydomi placebo.

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu 4,4% pacientų, gydytų Cimzia, ir 2,7% pacientų, gavusių placebo, gydymas buvo nutrauktas dėl šalutinių reiškinių.

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases priklausė skyriui „Infekcijos ir infestacijos“ ir pasireiškė 14,4% pacientų, gydytų Cimzia, bei 8,0% pacientų, gavusių placebo. Nepageidaujamos reakcijos, priskiriamos skyriui „Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai“, pasireiškė 8,8% pacientų, gydytų Cimzia, ir 7,4% pacientų, gavusių placebo. Nepageidaujamos reakcijos, priskiriamos skyriui „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“, pasireiškė 7,0% pacientų, gydytų Cimzia, ir 2,4% pacientų, gavusių placebo.

Ašinis spondiloartritas

Klinikinio tyrimo AS001, trukusio ne ilgiau kaip 4 metus, įskaitant 24 savaitių trukmės placebo kontroliuojamą fazę, po kurios buvo 24 savaitių trukmės aklos dozės periodas ir 156 savaitių trukmės atviro gydymo periodas, metu Cimzia poveikis pirmąsyk buvo tiriamas 325 pacientams, sergantiems aktyviu ašiniu spondiloartritu (įskaitant ankilozinį spondilitą ir neradiografinį ašinį spondiloartritą). Vėliau Cimzia poveikis buvo tiriamas 317 pacientų, sergančių neradiografiniu ašiniu spondiloartritu, 52 savaitių placebo kontroliuojamame tyrime (AS0006). Cimzia poveikis taip pat buvo tiriamas pacientams, sergantiems ašiniu spondiloartritu (įskaitant ankilozinį spondilitą ir neradiografinį ašinį spondiloartritą), iki 96 savaitių trukusiame klinikiniame tyrime, kurį sudarė 48 savaitių trukmės atvirojo gydymo parengiamoji fazė (N = 736), po kurios ėjo 48 savaitių placebo

kontroliuojama fazė (N = 131) ilgalaikės remisijos pacientams (C-OPTIMISE). Cimzia buvo tirtas ir 96 savaičių trukmės atvirojo gydymo tyrime su 89 pacientais, sergančiais ašiniu spondiloartritu (angl. axSpA), kuriems anksčiau dokumentuota priekinio uveito paūmėjimų. Visų keturių tyrimų metu šių pacientų saugumo duomenys atitiko sergančiųjų reumatoidiniu artritu ir anksčiau vartojusiųjų Cimzia saugumo duomenis.

Psoriazinis artritas

Klinikinio tyrimo PsA001, trukusio ne ilgiau kaip 4 metus, įskaitant 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamą fazę, po kurios buvo 24 savaičių trukmės aklos dozės periodas ir 168 savaičių trukmės atviro gydymo periodas, metu Cimzia poveikis buvo tiriamas 409 pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu. Pacientų, sergančių psoriaziniu artritu, kurie buvo gydyti Cimzia, saugumo duomenys atitiko sergančiųjų reumatoidiniu artritu saugumo duomenis ir ankstesnę Cimzia vartojimo patirtį.

Plokštelinė psoriazė

Cimzia tirta iki 3 metų trukmės kontroliuojamų ir atvirojo gydymo tyrimų, kuriuose dalyvavo 1 112 pacientų, metu. Vykstant III fazės programą, po pradinio ir palaikomojo laikotarpio ėjo 96 savaičių atvirojo gydymo laikotarpis (žr. 5.1 skyrių). Ilgalaikis Cimzia saugumo profilis vartojant 400 mg kas 2 savaites ir 200 mg kas 2 savaites paprastai buvo panašus ir atitiko ankstesnę Cimzia vartojimo patirtį.

Kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose iki 16 savaitės sunkių nepageidaujamų reiškinių patyrusių pacientų dalis Cimzia grupėje buvo 3,5 %, o placebo grupėje – 3,7 %. Kontroluojamuose klinikiniuose tyrimuose gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių nutraukusių pacientų dalis Cimzia grupėje buvo 1,5 %, o placebo grupėje – 1,4 %.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta iki 16 savaitės, buvo infekcijų ir infestacijų organų sistemos klasės; apie jas pranešė 6,1 % Cimzia vartojusių ir 7 % placebo vartojusių pacientų; bendruosius sutrikimus ir vartojimo vietos pažeidimus patyrė 4,1 % Cimzia vartojusių ir 2,3 % placebo vartojusių pacientų, o odos ir poodinio audinio sutrikimus – 3,5 % Cimzia vartojusių ir 2,8 % placebo vartojusių pacientų.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, atsižvelgiant į placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų patirtį ir atvejus vaistui jau esant rinkoje, bent galimai susijusius su Cimzia, išvardytos tolesnėje 1 lentelėje pagal dažnį ir organų sistemos klasę. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų metu ir po vaisto pateikimo į rinką

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas	Bakterinės infekcijos (įskaitant abscesą,), virusinės infekcijos (įskaitant juosiančiąją pūslelinę, papilomos virusą, gripą)
	Nedažnas	Sepsis (įskaitant daugybinių organų nepakankamumą, sepsinį šoką), tuberkuliozė (įskaitant miliarinę, diseminuotą ir ekstrapulmoninę tuberkuliozė), grybelinės infekcijos (įskaitant oportunistines)
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Nedažnas	Kraujo ir limfinės sistemos piktybiniai navikai (įskaitant limfomą ir leukemiją), solidiniai organų navikai, odos vėžiai (ne melanoma), priešvėžiniai susirgimai (įskaitant burnos leukoplakiją, melanocitų kilmės apgamus), gerybiniai augliai ir cistos (įskaitant odos papilomą)
	Retas	Virškinimo trakto navikai, melanoma
	Dažnis nežinomas	Merkelio ląstelių karcinoma*, Kapoši sarkoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	Eozinofiliniai sutrikimai, leukopenija (įskaitant neutropeniją, limfopeniją)
	Nedažnas	Anemija, limfadenopatija, trombocitopenija, trombocitozė
	Retas	Pancitopenija, splenomegalija, eritrocitozė, morfologiniai baltųjų kraujo kūnelių pokyčiai
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Vaskulitai, raudonoji vilkligė, padidėjęs jautrumas vaistams (įskaitant anafilaksinį šoką), alerginės ligos, teigiami autoantikūnų mėginiai
	Retas	Angioneurozinė edema, sarkoidozė, seruminė liga, panikulitas (įskaitant mazginę raudonę), dermatomiozito simptomų pasunkėjimas**
Endokrininiai sutrikimai	Retas	Skydliaukės sutrikimai
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Nedažnas	Elektrolitų pusiausvyros sutrikimai, dislipidemija, apetito sutrikimai, svorio pokyčiai
	Retas	Hemosiderozė
Psichikos sutrikimai	Nedažnas	Nerimas ir nuotaikos sutrikimai (įskaitant susijusius simptomus)
	Retas	Mėginimas nusižudyti, delyras, mąstymo sutrikimas
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Galvos skausmas (įskaitant migreną), jutimo sutrikimai
	Nedažnas	Periferinės neuropatijos, svaigulys, tremoras
	Retas	Traukuliai, galvinių nervų uždegimas, sutrikusi koordinacija ar pusiausvyra
	Dažnis nežinomas	Išsėtinė sklerozė*, Guillain-Barre sindromas*
Akių sutrikimai	Nedažnas	Regėjimo sutrikimai (įskaitant pablogėjusią regą), akių ir akies voko uždegimas, ašarojimo sutrikimai
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažnas	Spengimas ausyse, svaigimas (<i>vertigo</i>)
Širdies sutrikimai	Nedažnas	Kardiomiopatijos (įskaitant širdies nepakankamumą), išeminiai vainikinių arterijų sutrikimai, aritmijos (įskaitant prieširdžių virpėjimą), palpitacija
	Retas	Perikarditas, atrioventrikulinė blokada

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija
	Nedažnas	Kraujavimas (bet kurios vietos), hiperkoaguliacija (įskaitant tromboflebitą, plaučių arterijos emboliją), apalpimas, edema (įskaitant periferinę, veido), kraujosrūvos (įskaitant hematomą, petechijas)
	Retas	Galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, arteriosklerozė, <i>Reino</i> fenomenas, marmuruota oda, teleangiektazija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nedažnas	Astma ir į ją panašūs simptomai, eksudatas pleuros ertmėje, stazė ir uždegimas kvėpavimo takuose, kosulys
	Retas	Intersticinė plaučių liga, pneumonitas
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Pykinimas
	Nedažnas	Ascitas, opos virškinimo trakte ir perforacija, virškinimo trakto uždegimas (bet kurios vietos), stomatitas, dispepsija, pilvo pūtimas, burnos ir gerklės džiūvimas
	Retas	Rijimo sutrikimai, žarnyno hiperkinezija
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	Dažnas	Hepatitis (įskaitant kepenų fermentų padidėjimą)
	Nedažnas	Hepatopatija (įskaitant kepenų cirozę), cholestazė, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje
	Reta	Tulžies pūslės akmenys
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Bėrimas
	Nedažnas	Išplikimas, naujai atsiradusi žvynelinė ar jos pablogėjimas (įskaitant delnų ir pėdų pustulinę žvynelinę) ir panašios būklės, dermatitas ir egzema, prakaito liaukų sutrikimai, odos opos, padidėjęs jautrumas šviesai, aknė, odos spalvos pokyčiai, odos sausmė, nago ir nago guolio pokyčiai
	Retas	Odos lupimasis ir pleiskanojimas, pūslinės būklės, plaukų struktūros sutrikimai, Stivenso-Džonsono (angl. <i>Stevens-Johnson</i>) sindromas**, daugiaformė eritema**, lichenoidinės reakcijos
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nedažnas	Raumenų sutrikimai, padidėjęs kreatino fosfokinazės aktyvumas kraujyje
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažnas	Inkstų veiklos sutrikimas, kraujas šlapime, šlapimo pūslės ir šlaplės sutrikimai
	Retas	Nefropatija (įskaitant nefritą)
Lytinės sistemos ir krūtys sutrikimai	Nedažnas	Menstruacinio ciklo ir kraujavimo iš gimdos sutrikimai (įskaitant amenorėją), krūtų sutrikimai
	Retas	Lytinės funkcijos sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Karščiavimas, skausmas (bet kurios vietos), astenija, niežėjimas (bet kurios vietos), injekcijos vietos reakcijos
	Nedažnas	Šalčio krėtimas, į gripą panaši liga, pakitęs temperatūros pojūtis, naktinis prakaitavimas, veido paraudimas
	Retas	Fistulė (bet kurios vietos)
Tyrimai	Nedažnas	Šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas, krešėjimo laiko pailgėjimas
	Retas	Padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Nedažnas	Odos pažeidimai, pablogėjęs gijimas

*Šie reiškiniai buvo susiję su NNF klasės antagonistais, bet paplitimo dažnis, vartojant certolizumabo pegolo, nežinomas.

** Šie reiškiniai buvo susiję su NNF klasės antagonistais.

Vartojant Cimzia kitomis indikacijomis nedažnai buvo pastebėta dar tokių nepageidaujamų reakcijų: virškinimo trakto stenozė ir obstrukcija, bendras fizinės sveikatos būklės pablogėjimas, spontaniškas abortas ir azoospermija.

Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Placebu kontroliuojamų reumatoidinio artrito tyrimų metu naujų infekcijų atvejų pasireiškimo dažnis Cimzia gydytų pacientų grupėje buvo 1,03 atvejo paciento metams, o placebo grupėje – 0,92 atvejo paciento metams. Infekcijos pirmiausiai buvo šios: viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, šlapimo takų infekcijos, apatinių kvėpavimo takų infekcijos ir herpes viruso sukeltos infekcijos (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Placebu kontroliuojamų klinikinių reumatoidinio artrito tyrimų metu naujų sunkių infekcijų atvejų nustatyta daugiau Cimzia gydytų pacientų grupėje (0,07 atvejo paciento metams; visos dozės), lyginant su placebo grupe (0,02 atvejo paciento metams). Dažniausios sunkios infekcijos buvo pneumonija, tuberkuliozės infekcija. Sunkios infekcijos taip pat buvo invazinės oportunistinės infekcijos (pvz., pneumocistozė, grybelinis ezofagitas, nokardiozė ir išplitusi juosiančioji pūslelinė). Nėra duomenų, kad infekcijų pavojus didėja ilgėjant ekspozicijai (žr. 4.4 skyrių).

Placebu kontroliuojamų psoriazės klinikinių tyrimų metu naujų infekcijos atvejų dažnis tarp visų Cimzia gydytų pacientų buvo 1,37 atvejo per vienerius paciento metus, o tarp placebo gydytų pacientų – 1,59 atvejo per vienerius paciento metus. Labiausiai paplitusios buvo viršutinių kvėpavimo takų ir virusinės infekcijos (įskaitant pūslelinės infekcijas). Naujų sunkių infekcijų dažnis tarp visų Cimzia gydytų pacientų buvo 0,02 atvejo per vienerius paciento metus. Placebu gydytiems pacientams sunkių infekcijų nepasitaikė. Nėra įrodymų, kad infekcijų rizika būtų didesnė ekspoziciją tęsiant ilgesnį laiką.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferacinės ligos

Atliekant Cimzia RA klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 4049 pacientai, atitinkantys 9277 paciento metams, buvo nustatytas 121 piktybinių auglių atvejis, įskaitant 5 limfomos atvejus ir išskyrus odos ne melanomą. Klinikinių reumatoidinio artrito tyrimų metu skiriant Cimzia limfomų atvejų dažnis buvo 0,05/100 paciento metų, o melanomos atvejų dažnis buvo 0,08/100 paciento metų (žr. 4.4 skyrių). Klinikinio psoriazinio artrito III fazės tyrimo metu buvo nustatytas vienas limfomos atvejis.

Išskyrus ne melanominę odos vėžį, psoriazės klinikiniuose tyrimuose, kurių metu Cimzia iš viso gydyta 1 112 pacientų (tai atitinka 2 300 paciento metų), buvo užfiksuota 11 piktybinių navikų atvejų, įskaitant 1 limfomos atvejį.

Autoimuninės reakcijos

Pagrindiniuose reumatoidinio artrito tyrimuose iš tų asmenų, kurie tyrimo pradžioje buvo ANA neigiami, 16,7% gydytų Cimzia atsirado teigiami ANA titrai, palyginus su 12,0% asmenų placebo grupėje. Iš tų asmenų, kurių tyrimo pradžioje antikūnai prieš dsDNA buvo neigiami, 2,2% gydytų Cimzia atsirado teigiami antikūnų prieš dsDNA titrai, palyginus su 1,0% asmenų placebo grupėje. Ir placebo kontroliuojamų, ir atvirų pratęstų reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu nedažnai pastebėtas į raudonąją vilklį panašus sindromas. Gauta pranešimų ir apie kitas imuninės sistemos pakitimų būkles, tačiau priežastinis ryšys su Cimzia nežinomas. Ilgalaikio gydymo Cimzia poveikis autoimuninių ligų atsiradimui nežinomas.

Injekcijos vietos reakcijos

Placebu kontroliuojamų reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu 5,8% Cimzia vartojusių pacientų atsirado injekcijos vietos reakcijos, tokios kaip paraudimas, niežėjimas, hematoma, skausmas,

patinimas ar kraujosruvos, lyginant su 4,8% pacientų placebo grupėje. 1,5% pacientų, gydytų Cimzia pasireiškė skausmas injekcijos vietoje, bet nebuvo atvejo, kad dėl to būtų nutrauktas tyrimas.

Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje

Padidėjusio kreatinfosfokinazės aktyvumo kraujyje dažnis paprastai buvo didesnis pacientams, sergantiems axSpA, lyginant su sergančiais RA. Dažnis padidėjo abiejose pacientų grupėse, tiek gydytų placebo (2,8% sergantiems axSpA ir 0,4% sergantiems RA), tiek ir gydytų Cimzia (4,7% sergantiems axSpA ir 0,8% sergantiems RA). Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje axSpA tyrime dažniausiai buvo lengvas ar vidutinio sunkumo, trumpalaikis ir nežinomos klinikinės reikšmės, bet nebuvo atvejo, kad dėl to būtų nutrauktas tyrimas.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikiniai tyrimai neparodė tokio toksinio poveikio, kuris apribotų dozę. Buvo skiriamos kartotinės dozės iki 800 mg po oda bei 20 mg/kg į veną. Perdozavus rekomenduojama atidžiai stebėti pacientą, ar nepasireišk bet kokių nepageidaujamų reakcijų ar reiškinių, ir prireikus nedelsiant pradėti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, naviko nekrozės faktoriaus alfa (NNF α) inhibitoriai, ATC kodas – L04AB05.

Veikimo mechanizmas

Cimzia pasižymi didele trauka žmogaus NNF α ir susijungia esant disociacijos konstantai 90 pM. NNF α yra pagrindinis prouždegiminis citokinas, atliekantis svarbiausią vaidmenį uždegiminiame procese. Cimzia selektyviai neutralizuoja NNF α (IC₉₀ 4 ng/ml, kad nuslopintų žmogaus NNF α *in vitro* L929 pelių fibrosarkomos citotoksiškumo tyrime), bet neneutralizuoja limfotoksino α (NNF β).

Cimzia priklausomai nuo dozės neutralizuoja su membrana susijungusį ir tirpų žmogaus NNF α . Inkubuojant monocitus su Cimzia pastebėtas nuo dozės priklausomas lipopolisacharidų (LPS) indukuotų NNF α ir IL1 β produkcijos slopinimas žmogaus monocituose.

Cimzia neturi Fc (angl. *Fragment crystallizable*) imunoglobulino fragmento, kuris normaliai būna pilname antikūne, todėl neprijungia komplemento ir nesukelia nuo antikūnų priklausomo ląstelių *in vitro* sukeltos citotoksiškumo. Jis *in vitro* nesužadina iš žmogaus periferinio kraujo išskirtų monocitų ar limfocitų apoptozės ir neutrofilų degranuliacijos.

Klinikinis veiksmingumas

Reumatoidinis artritas

Cimzia veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti dviem atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamais, dvigubai aklu būdu atliktais klinikiniais tyrimais su ≥ 18 metų amžiaus pacientais, sergančiais aktyviu reumatoidiniu artritu, diagnozuotu remiantis Amerikos reumatologijos kolegijos (angl. ACR) kriterijais RA-I (RAPID 1) ir RA-II (RAPID 2). Pacientams buvo sutinę ir skaudėjo ≥ 9 sąnariai, ir jiems buvo nustatytas aktyvus RA mažiausiai prieš 6 mėnesius iki įtraukiant į tyrimą. Abiejų tyrimų metu Cimzia buvo vartojamas po oda kartu su geriamu MTK, kuris buvo vartojamas 2 mėnesius pastoviomis dozėmis mažiausiai 10 mg per savaitę trumpiausiai 6 mėnesius. Cimzia vartojimo su

kitais, ne MTK ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (LMARV) patirties nėra.

Cimzia veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti atsitiktinės imties, placebo kontroliuojamu, dvigubai aklu būdu atliktu klinikiniu tyrimu (C-EARLY), kuriame dalyvavo aktyviu RA sergantys suaugę pacientai, kuriems anksčiau nebuvo taikytas gydymas LMARV. C-EARLY tyrime dalyvavo ≥ 18 metų amžiaus pacientai, kuriems buvo sutinę bei skaudėjo ≥ 4 sąnariai ir turėjo būti diagnozuotas vidutinio sunkumo arba sunkus aktyvus ir progresuojantis RA per 1 metus (apibrėžtas pagal 2010 m. ACR/Europos Lygos prieš reumatą (EULAR) klasifikacijos kriterijus). Pacientams vidutinis laikas nuo diagnozės nustatymo iki įtraukimo į tyrimą buvo 2,9 mėn. ir jiems anksčiau nebuvo taikytas gydymas LMARV (įskaitant MTK). Abiejose, tiek Cimzia, tiek ir placebo grupėse, MTK buvo pradėtas vartoti 0 savaitę (10 mg per savaitę) ir titruotas iki didžiausios toleruojamos dozės iki 8 savaitės (buvo skiriama mažiausiai 15 mg per savaitę, daugiausiai 25 mg per savaitę) ir palaikoma visame tyrime (po 8 savaitės vidutinė MTK dozė placebo ir Cimzia grupėse buvo 22,3 mg per savaitę ir 21,1 mg per savaitę atitinkamai).

2 lentelė Klinikinių tyrimų apibūdinimas

Tyrimo numeris	Pacientų skaičius	Veiksmingas dozavimas	Tyrimo tikslai
RA-I (52 savaitės)	982	400 mg (0, 2, 4 savaitės) su MTK 200 mg ar 400 mg kas 2 savaites su MTK	Požymių bei simptomų, gydymo ir struktūrinių pažeidimų įvertinimas. Bendros pirminės vertinamosios baigtys: ACR 20 rodiklis 24 savaitę ir mTSS (angl. <i>modified Total Sharp Scores</i> – modifikuoti suminiai <i>Sharp</i> balai) pokyčiai, palyginti su pradiniais duomenimis 52 savaitę
RA-II (24 savaitės)	619	400 mg (0, 2, 4 savaitės) su MTK 200 mg ar 400 mg kas 2 savaites su MTK	Požymių ir simptomų gydymo ir struktūrinių pažeidimų įvertinimas. Pirminė vertinamoji baigtis: ACR 20 rodiklis 24 savaitę.
C-EARLY (iki 52 savaitės)	879	400 mg (0, 2, 4 savaitės) su MTK 200 mg kas 2 savaites su MTK	Požymių ir simptomų gydymo ir struktūrinių pažeidimų įvertinimas pacientams, kuriems anksčiau netaikytas gydymas LMARV. Pagrindinė vertinamoji baigtis: tiriamųjų dalis, kuriems 52 savaitę yra ilgalaikė remisija*

mTSS: *modified Total Sharp Score* – modifikuoti suminiai *Sharp* balai

*Ilgalaikė remisija 52 savaitę apibrėžta pagal DAS28 [ENG] $< 2,6$ ir 40 savaitę, ir 52 savaitę.

Požymiai ir simptomai

Klinikinių tyrimų RA-I ir RA-II rezultatai yra pateikti 3 lentelėje. Palyginti su placebo grupe, abiejų klinikinių tyrimų metu reikšmingai didesnis atsakas pagal ACR 20 ir ACR 50 buvo pasiektas jau nuo 1 ir 2 savaitės atitinkamai. Atsakas išsilaikė 52 savaitę (RA-I) ir 24 savaitę (RA-II). RA-I pradžioje aktyviam gydymui aklų būdu buvo atrinkti 783 pacientai. Praėjus 52 savaitėms, placebo kontroliuojamą gydymą baigė 508 pacientai ir dalyvavo atviro tyrimo tase. Iš jų, 427 pacientai baigė du metus trukusią atviro tyrimo tautos studiją ir Cimzia vartojo iš viso 148 savaites. Tuo metu stebimas ACR 20 atsakas buvo 91%. Pagal DAS28 (ENG) sumažėjimas (RA-I) nuo pradinių rodmenų 52 savaitę (RA-I) ir 24 savaitę (RA-II) buvo reikšmingai didesnis ($p < 0,001$) lyginant su placebo ir laikėsi 2 metus RA-I atviro tyrimo tase.

3 lentelė ACR atsakas RA-I ir RA-II klinikinių tyrimų metu

	RA-I tyrimas Metotreksato derinys (24 ir 52 savaitės)		RA-II tyrimas Metotreksato derinys (24 savaitės)	
Atsakas	Placebas + MTK N=199	Cimzia 200 mg + MTK kas 2 savaitės N=393	Placebas + MTK N=127	Cimzia 200 mg + MTK kas 2 savaitės N=246
ACR 20 24 savaitė 52 savaitė	14% 13%	59%** 53%**	9% N/D	57%** N/D
ACR 50 24 savaitė 52 savaitė	8% 8%	37%** 38%**	3% N/D	33%** N/D
ACR 70 24 savaitė 52 savaitė	3% 4%	21%** 21%**	1% N/D	16%* N/D
Didesnis klinikinis atsakas ^a	1%	13%**		

Cimzia, palyginti su placebo: *p≤0,01, **p<0,001

^a. Didesnis klinikinis atsakas apibrėžtas kaip ACR 70 atsakas kiekvieno vertinimo metu pastoviai 6 mėnesių laikotarpiu.

Buvo remiamasi *Wald* p dydžiais palyginant gydymus ir naudojantis logistine regresija su gydymo ir srities faktoriais.

Atsako procentinė išraiška pagrįsta skaičiumi asmenų, iš kurių buvo surinkti duomenys (n) iki tos vertinamosios baigties ir laiko, kurie gali skirtis nuo N.

C-EARLY tyrimas tenkino pagrindinę ir svarbiausias antrines vertinamąsias baigtis. Pagrindiniai tyrimo rezultatai pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė: C-EARLY tyrimas: procentas pacientų su ilgalaikėmis remisijomis ir ilgalaikiu mažu ligos aktyvumu 52 savaitę

Atsakas	Placebas + MTK N=213	Cimzia 200 mg + MTK N=655
Ilgalaikė remisija* (DAS28 (ENG) <2,6 abiejose 40 savaitė ir 52 savaitė)	15,0%	28,9%**
Ilgalaikis mažas ligos aktyvumas (DAS28 (ENG) ≤3,2 ir 40 savaitė, ir 52 savaitė)	28,6%	43,8%**

*Tyrimo C-EARLY pagrindinė vertinamoji baigtis (iki 52 savaitės)

Pilnos analizės rinkinys, atsako į gydymą nebuvimo priskyrimas trūkstamai vertei

**Cimzia + MTK palyginti su placebo + MTK: p<0,001

p reikšmė buvo įvertinta logistinės regresijos modeliu su gydymo, srities ir laiko faktoriais nuo RA diagnozės nustatymo iki įtraukimo į tyrimą (≤4 mėn. palyginti su >4 mėn.)

Cimzia + MTK grupės pacientams pagal DAS 28 (ENG) buvo didesnis sumažėjimas nuo pradinių rodmenų, palyginti su placebo + MTK grupe, anksčiausiai pastebėtas 2 savaitę ir tęsėsi iki 52 savaitės (p<0,001 kiekvieno vizito metu). Remisijos įvertinimai (DAS28 (ENG) <2,6), mažo ligos aktyvumo (DAS28 (ENG) ≤3,2) būklė, ACR 50 ir ACR 70 iki vizito parodė, kad Cimzia + MTK gydymas lėmė greitesnę bei didesnę atsaką, nei gydymas placebo + MTK. Šie rezultatai tiriamiesiems, kuriems anksčiau nebuvo taikytas gydymas LMARV, išsilaikė per 52 gydymo savaites.

Rentgenologinis atsakas

RA-I metu sąnarių struktūros pažeidimas buvo vertinamas rentgenologiškai pagal *mTSS* ir jo komponentų pokyčius, erozijos balus ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo (angl. *joint space narrowing* – *JSN*) balus 52 savaitę, lyginant su pradiniais duomenimis. Cimzia vartojantiems pacientams 24 savaitę ir 52 savaitę buvo nustatytas reikšmingai mažesnis rentgenologinis progresavimas, negu gavusių placebo pacientams (žr. 5 lentelę). Placebo grupėje 52% pacientų 52 savaitę nepastebėta rentgenologinio progresavimo ($mTSS \leq 0,0$), Cimzia gydomų pacientų, gaunančių 200 mg preparato, grupėje 69% nebuvo rentgenologinio progresavimo.

5 lentelė RA-I nustatyti pokyčiai per 12 mėnesių

	Placebas + MTK N=199 Vidurkis (SD)	Cimzia 200 mg + MTK N=393 Vidurkis (SD)	Cimzia 200 mg + MTK Placebas + MTK Vidutinis skirtumas
<i>mTSS</i>			
52 savaitė	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Erozijos balas			
52 savaitė	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
<i>JSN</i> balas			
52 savaitė	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

mTSS ir erozijos balų p dydžiai buvo $< 0,001$, o *JSN* balų p dydžiai abu kartus buvo $\leq 0,01$.

Kovariacijos analizė (ANCOVA) buvo pritaikyta klasifikuoti kiekvieno matmens pokyčiams lyginant su pradiniais duomenimis, kur sritis ir gydymas laikomi faktoriais, o pradiniai duomenys klasifikuojami kaip kovariacija.

RA-I pradžioje aktyviam gydymui aklų būdu buvo atrinkti 783 pacientai. Praėjus 52 savaitėms, placebo kontroliuojamą gydymą baigė 508 pacientai ir dalyvavo atviro tyrimo taseje. Struktūrinių pažeidimų progresavimo nuslopinimas buvo stebimas 449 pacientams, kurie baigė 2 metus trukusį gydymą Cimzia (RA-I ir atviro tyrimo taseje) ir turėjo vertingų duomenų per 2 metų laikotarpį.

C-EARLY tyrimo metu, 52 savaitę gydymas Cimzia + MTK nuslopino rentgenologiškai nustatomą progresavimą, lyginant su gydymu placebo + MTK (žr. 6 lentelę). Placebo + MTK grupėje 49,7% pacientų 52 savaitę nepastebėta rentgenologiškai nustatomo progresavimo ($mTSS$ pokyčiai $\leq 0,5$), palyginti su 70,3% Cimzia + MTK grupėje ($p < 0,001$).

6 lentelė Rentgenologiškai nustatomas pokytis C-EARLY tyrime 52 savaitę

	Placebas + MTK N=163 Vidurkis SD	Cimzia 200 mg + MTK N=528 Vidurkis (SD)	Cimzia 200 mg + MTK Placebas + MTK Skirtumas*
<i>mTSS</i>			
52 savaitė	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Erozijos balas			
52 savaitė	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
<i>JSN</i> balas			
52 savaitė	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Rentgenologinis rinkinys su linijine ekstrapoliacija.

*Pokyčio ir 95% asimptotinio (Moses) pasikliautinojo intervalo vertinimas pagal Hodges-Lehmann.

**Cimzia + MTK palyginti su placebo + MTK $p < 0,001$. P reikšmė buvo įvertinta ANCOVA modeliu kur gydymas, sritis ir laikas nuo RA diagnozės nustatymo iki įtraukimo į tyrimą (≤ 4 mėn. palyginti su > 4 mėn.) laikomi faktoriais, o pradiniai duomenys klasifikuojami kaip kovariacija.

Fizinio pajėgumo funkcijos atsakas ir su sveikata susiję rezultatai

RA-I ir RA-II metu pacientams, kurie buvo gydyti Cimzia, nustatytas pastebimas fizinio pajėgumo funkcijos pagerėjimas, vertinant pagal sveikatos vertinimo klausimyną – neįgalumo indeksą (angl. HAQ-DI) ir nuovargio sumažėjimas, matuojant pagal nuovargio įvertinimo skalę (angl. FAS) nuo 1 savaitės iki tyrimų pabaigos, lyginant su placebo grupe. Abiejų tyrimų metu Cimzia gydyti pacientai nurodė gerokai didesnę pagerėjimą pagal SF-36 „Fizinių ir Psichikos komponentų santrauką“

ir visų sričių balus. RA-I tyrimo atviro pratęsimo metu fizinės funkcijos pagerėjimas ir HRQoL buvo reikšmingi ir laikėsi 2 metus. Cimzia gydyti pacientai nurodė statistiškai patikimą pagerėjimą, vertinant pagal darbo našumo apklausą, palyginti su placebo grupe.

C-EARLY metu Cimzia + MTK gydytiems pacientams, palyginti su placebo + MTK gydytais pacientais, 52 savaitę nustatytas reikšmingas skausmo pagerėjimas, vertinant pagal paciento artrito skausmo įvertinimą (angl. PAAP) - 48,5 palyginti su - 44,0 (mažiausias kvadratų vidurkis) ($p < 0,05$).

DoseFlex klinikinis tyrimas

Cimzia 2 dozavimo būdų (po 200 mg kas 2 savaites ir po 400 mg kas 4 savaites), lyginant su placebo, veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti 18 savaitių atviro įvedamuoju ir 16 savaitių atsitiktinės atrankos, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamu klinikiu tyrimu su suaugusiais pacientais, sergančiais aktyviu reumatoidiniu artritu, diagnozuotu remiantis Amerikos reumatologijos kolegijos (angl. ACR) kriterijais, kuriems buvo stebimas nepakankamas atsakas į gydymą metotreksatu (MTK).

Pacientai vartojo Cimzia 400 mg įsotinamąją dozę 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis. Po to pradinio atviro periodo metu buvo vartojama Cimzia 200 mg dozė kas 2 savaites. Tiriamieji, kurie atsaką (pagal ACR 20) pasiekė 16 savaitę atsitiktinių imčių būdu 18 savaitę buvo atrinkti vartoti Cimzia 200 mg dozę kas 2 savaites, Cimzia 400 mg dozę kas 4 savaites ar placebo kartu su metotreksatu (MTK) papildomai 16 savaitių (bendra tyrimo trukmė: 34 savaitės). Šios 3 grupės buvo gerai subalansuotos, atsižvelgiant į klinikinį atsaką, gautą aktyvaus įvedamojo periodo metu (atsakas pagal ACR 20: 83-84% 18 savaitę).

Pirminė vertinamoji tyrimo baigtis buvo atsakas pagal ACR 20 34 savaitę. 34 savaitės duomenys pateikiami 7 lentelėje. Vartojant Cimzia abejais dozavimo būdais 34 savaitę buvo pasiektas ilgalaikis klinikinis atsakas ir jis buvo statistiškai reikšmingas lyginant su placebo grupe. Atsako pagal ACR 20 vertinamoji baigtis buvo pasiekta tiek vartojant Cimzia 200 mg kas 2 savaites, tiek ir vartojant Cimzia 400 mg kas 4 savaites.

7 lentelė: Atsakas pagal ACR DoseFlex klinikinio tyrimo metu pasiektas 34 savaitę

Tiriamojo vaistinio preparato dozavimas nuo 0 iki 16 savaitės	Cimzia 400 mg + MTK 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis. Po to vartojant Cimzia 200 mg + MTK kas 2 savaites		
	Placebas + MTK	Cimzia 200 mg + MTK kas 2 savaites	Cimzia 400 mg + MTK kas 4 savaites
Atsitiktinės atrankos, dvigubai aklo gydymo dozavimas nuo 18 iki 34 savaitės	N=69	N=70	N=69
ACR 20 p-reikšmė*	45% N/D	67% 0,009	65% 0,017
ACR 50 p-reikšmė*	30% N/D	50% 0,020	52% 0,010
ACR 70 p-reikšmė*	16% N/D	30% 0,052	38% 0,005

N/D: nėra duomenų

*Wald p-reikšmės Cimzia 200 mg, lyginant su placebo, ir Cimzia 400 mg, lyginant su placebo, palyginimu buvo įvertintos logistinės regresijos modeliais su gydymo faktoriais.

Ašinis spondiloartritas (neradiografinio ašinio spondiloartrito ir ankilozinio spondilito subpopuliacijos)

AS001

Cimzia veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti vieno daugiacentrio, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo (AS001) metu, trukusio mažiausiai 3 mėnesius, kuriame dalyvavo $325 \geq 18$ metų amžiaus pacientai, sergantys aktyviu ašiniu spondiloartritu, kuris išsivystė suaugus, pagal spondiloartrito tarptautinės draugijos (angl. *Assessments in Spondyloarthritis International Society* (ASAS)) ašinio spondiloartrito klasifikavimo kriterijų vertinimą. Bendra ašinio spondiloartrito populiacija apima subpopuliacijas su radiografiniais ankilozinio spondilito (AS) (dar

vardinamo radiografiniu ašiniu spondiloartritu) požymiais ar be jų (ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių [angl. nr-axSpa]). Pagal *Bath* ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksą - *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) ≥ 4 , pagal skaitmeninę vertinimo skalę (angl. *Numerical Rating Scale* NRS) nuo 0 iki 10 - nugaros skausmas ≥ 4 ir padidėjusį CRB ar magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) būdu nustatytus sakroileito požymius pacientai sirgo aktyvia ligos forma. Pacientai turėjo netoleruoti ar turėjo būti stebimas nepakankamas atsakas į gydymą bent vienu NVNU. Iš viso 16% pacientų anksčiau vartojo tumoro nekrozės faktoriaus (NNF) antagonistų. Pacientai buvo gydomi Cimzia 400 mg įsotinamąja doze 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis (abiejose gydymo grupėse) ar placebo. Po to buvo vartojama arba Cimzia 200 mg dozė kas 2 savaites, arba Cimzia 400 mg dozė kas 4 savaites, arba placebo. 87,7% pacientų kartu vartojo NVNU. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo atsakas pagal ASAS20 12 savaitę. Po 24 savaitės dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo gydymo periodo buvo atliekamas 24 savaičių trukmės aklos dozės periodas ir 156 savaičių trukmės atviro gydymo periodas. Ilgiausia tyrimo trukmė buvo 204 savaitės. Visi pacientai Cimzia vartojo aklos dozės periode ir atviraime periode. 199 tiriamieji (61,2% atsitiktiniu būdu atrinktų tiriamųjų) tyrimą baigė 204-tą savaitę.

Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai

AS001 klinikinio tyrimo 12 savaitę atsaką pagal ASAS20 pasiekė 58% pacientų, vartojusių Cimzia 200 mg dozę kas 2 savaites ir 64% pacientų, vartojusių Cimzia 400 mg dozę kas 4 savaites, lyginant su 38% pacientų, vartojusių placebo ($p < 0,01$). Bendroje populiacijoje procentinis atsakas pagal ASAS20 buvo kliniškai reikšmingas ir žymiai didesnis Cimzia 200 mg dozės kas 2 savaites ir Cimzia 400 mg dozės vartojusių pacientų grupėse, lyginant su placebo vartojusių pacientų grupe kiekvieno vizito metu nuo 1-os savaitės iki 24-os savaitės ($p \leq 0,001$ kiekvieno vizito metu). 12 ir 24 savaitę asmenų turinčių ASAS40 atsaką procentas buvo didesnis Cimzia vartojusių pacientų grupėse, lyginant su placebo.

Panašūs rezultatai buvo pasiekti abiejose ankilozinio spondilito ir ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių subpopuliacijose. Moterims atsakas pagal ASAS20 statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo vartojusiųjų placebo iki 12 savaitės.

Statistiškai reikšmingi pagerėjimai pagal ASAS5/6, dalinės remisijos ir BASDAI-50 buvo pastebėti 12 ir 24 savaitėmis ir išsilaikė iki 48 savaitės tiek bendroje populiacijoje, tiek ir subpopuliacijose. Pagrindiniai klinikinio tyrimo AS001 veiksmingumo rezultatai pateikiami 8 lentelėje.

Tarp pacientų, kurie toliau dalyvavo tyrime, visų anksčiau minėtų pagrindinių veiksmingumo rezultatų pagerėjimas išsilaikė 204-tą savaitę visose populiacijose bei subpopuliacijose.

8 lentelė Pagrindiniai klinikinio tyrimo AS001 veiksmingumo rezultatai (pacientų procentas)

Parametrai	Ankilozinis spondilitas		Ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių		Ašinis spondiloartritas Bendra populiacija	
	Placebo N=57	Visi Cimzia dozavimo būdai ^(a) N=121	Placebas N=50	Visi Cimzia dozavimo būdai ^(a) N=97	Placebas N=107	Visi Cimzia dozavimo būdai ^(a) N=218
ASAS20^(b,c)						
12 savaitė	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%***
24 savaitė	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40^(c,d)						
12 savaitė	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
24 savaitė	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS5/6^(c,d)						
12 savaitė	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
24 savaitė	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Dalinė remisija^(c,d)						
12 savaitė	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
24 savaitė	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI-50^(c,d)						
12 savaitė	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
24 savaitė	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

^(a) Visi Cimzia dozavimo būdai = duomenys gauti iš Cimzia 200 mg dozę vartojusių kas 2 savaites prieš įsotinamąją 400 mg dozę skirtą 0, 2-ą, ir 4-ą savaitėmis plus Cimzia 400 mg dozę vartojusių kas 4 savaites prieš įsotinamąją 400 mg dozę skirtą 0, 2-ą, ir 4-ą savaitėmis

^(b) Rezultatai gauti iš atsitiktinių grupių

^(c) Wald p-reikšmės pateikiamos gydymo palyginimui, naudojant logistinę regresiją su faktoriais gydymui ir sričiai

^(d) Pilnas analizės rinkinys

NA = duomenų nėra

*p<0,05, Cimzia lyginant su placebo

**p<0,001, Cimzia lyginant su placebo

Stuburo mobilumas

Stuburo mobilumas buvo įvertintas dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo periodo metu, naudojant BASMI keliuose laikotarpiuose, įskaitant tyrimo pradžią, 12-ą ir 24-ą savaites. Kliniškai ir statistiškai reikšmingi skirtumai tarp Cimzia vartojusių pacientų, lyginant su placebo vartojusiais pacientais, buvo stebimi kiekvieno vizito metu po pradinio tyrimo etapo. Skirtumai nuo placebo buvo didesni nr-axSpA nei AS subpopuliacijose, kurie gali būti dėl mažesnio lėtinio struktūrinio pakenkimo nr-axSpA pacientams.

Pacientams, kurie toliau dalyvavo tyrime, BASMI linijinių balų pagerėjimas, kuris buvo pasiektas 24-tą savaitę, išsilaikė 204-tą savaitę.

Fizinio pajėgumo funkcijos atsakas ir su sveikata susiję rezultatai

AS001 klinikinio tyrimo metu pacientams, kurie buvo gydyti Cimzia, nustatytas reikšmingas fizinio pajėgumo funkcijos pagerėjimas, vertinant pagal BASFI ir skausmo sumažėjimas, vertinant pagal bendrųjų ir naktinių nugaros skausmų NRS skales, lyginant su placebo grupe. Cimzia gydyti pacientai nurodė reikšmingą nuovargio sumažėjimą pagal BASDAI-nuovargio punktą ir su sveikata susijusį gyvenimo kokybės pagerėjimą, vertinant pagal ankilozinio spondilito gyvenimo kokybės klausimyną (QoL (ASOoL)) ir SF-36 „Fizinių ir psichikos komponentų santrauką“ ir pagal visų sričių balus, lyginant su placebo grupe. Cimzia gydyti pacientai nurodė reikšmingą ašinio spondiloartrito pagerėjimą, susijusį su našumu darbe ir buityje, vertinant pagal darbo našumo apklausą, lyginant su

placebo grupe. Pacientams, kurie toliau dalyvavo tyrime, visų anksčiau minėtų pagrindinių veiksmingumo rezultatų pagerėjimas daugiausia išsilaikė 204-tą savaitę.

Uždegimo slopinimas magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) būdu

Tomografijos sub-tyrimo metu, kuriame dalyvavo 153 pacientai, 12 savaitę uždegimo požymiai buvo įvertinti MRT būdu ir buvo stebėtas kryžmeninio klubo sąnario pokytis nuo tyrimo pradžios vertinant pagal SPARCC (angl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) ir vertinant pagal ASspiMRT-a Berlyno modifikacijas nugarai. 12-ą savaitę reikšmingas abiejų kryžmeninio klubo sąnario ir nugaros uždegimo požymių slopinimas buvo stebimas Cimzia gydymams pacientams (visose dozavimo grupėse), bendroje ašinio spondiloartrito populiacijoje, kaip ir ankilozinio spondilito ir ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių sub-populiacijose.

Tarp pacientų, kurie toliau dalyvavo tyrime ir kurie turėjo pradines reikšmes bei reikšmes 204 savaitę, kryžmeninio klubo sąnario ($n=72$) ir nugaros ($n=82$) uždegiminių požymių slopinimas daugiausia išsilaikė 204-ą savaitę visoje ašinio spondiloartrito populiacijoje, taip pat ir AS bei nr-axSpA subpopuliacijose.

C-OPTIMISE

Dozės sumažinimo ir gydymo nutraukimo veiksmingumas ir saugumas ilgalaikę remisiją patiriantiems pacientams buvo įvertintas suaugusiems pacientams (18–45 metų), sergantiems ankstyvuju axSpA (simptomai trunka trumpiau nei 5 metus), kurių ASDAS įvertis yra $\geq 2,1$ (ir taikant panašius įtraukimo į tyrimą ligos kriterijus kaip tyrime AS001) ir kurie nepakankamai reagavo bent į du NVNU arba jų netoleravo, arba jiems NVNU buvo kontraindikuotini. Pacientai buvo iš abiejų axSpA subpopuliacijų: tiek iš AS, tiek iš nr-axSpA ir buvo įtraukti į atvirojo gydymo parengiamąjį 48 savaičių laikotarpį (A dalis), kurio metu jie gavo 3 įsotinamąsias 400 mg Cimzia dozes 0, 2 ir 4 savaitėmis, o paskui nuo 6 iki 46 savaitės vartojo 200 mg Cimzia kas 2 savaites.

Pacientai, pasiekę ilgalaikę remisiją (apibrėžiamą kaip neaktyvi liga ($ASDAS < 1,3$) bent per 12 savaičių laikotarpį) ir likę remisijos būklės 48 savaitę, buvo randomizuoti į B dalį ir 48 savaites vartojo 200 mg Cimzia kas 2 savaites ($N = 104$), 200 mg Cimzia kas 4 savaites (dozės sumažinimas, $N = 105$) arba placebo (gydymo nutraukimas, $N = 104$).

Pagrindinis veiksmingumo kintamasis buvo procentinė dalis pacientų, B dalies laikotarpiu nepatyrusių paūmėjimo.

Pacientams, kurie B dalies laikotarpiu patyrė paūmėjimą, t. y. jų ASDAS buvo $\geq 2,1$ per 2 vizitus iš eilės arba $ASDAS > 3,5$ per bet kurį vizitą B dalies laikotarpiu, buvo skirtas pirmalaikio pasitraukimo gydymas 200 mg Cimzia kas 2 savaites bent 12 savaičių (su 400 mg įsotinamąja Cimzia doze 0, 2 ir 4 savaitėmis placebo vartojusiems pacientams).

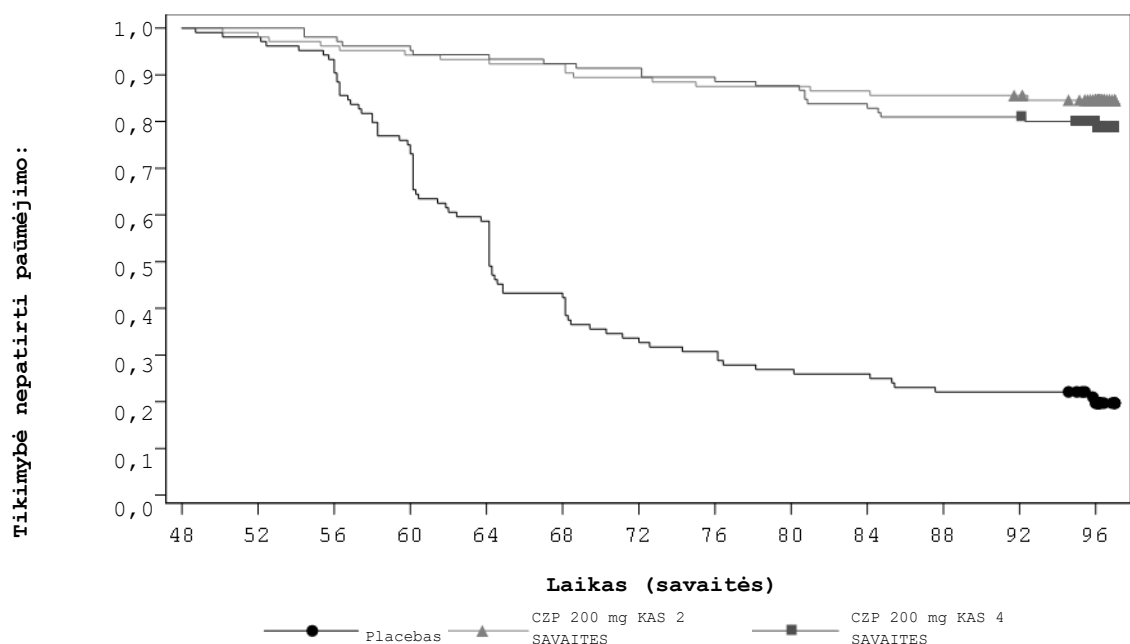
Klinikinis atsakas

Procentinė dalis pacientų, kurie A dalies 48 savaitę pasiekė ilgalaikę remisiją, bendrojoje axSpA populiacijoje buvo 43,9 %; šis rodiklis buvo panašus nr-axSpA (45,3 %) ir AS (42,8 %) subpopuliacijose.

Tarp pacientų, kurie buvo randomizuoti į B dalį ($N = 313$), statistiškai reikšminga ($p < 0,001$, SPN) didesnioji pacientų dalis nepatyrė paūmėjimo, kai buvo toliau gydomi 200 mg Cimzia kas 2 savaites (83,7 %) arba 200 mg Cimzia kas 4 savaites (79,0 %), palyginti su gydymo nutraukimu (20,2 %).

Grupės, kuriai gydymas nutrauktas, ir bet kurios iš Cimzia gydytų grupių trukmės iki paūmėjimo skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$ kiekvienu lyginamu atveju) ir kliniškai prasmingas. Placebo grupėje paūmėjimai prasidėdavo praėjus maždaug 8 savaitėms po gydymo Cimzia nutraukimo, o dauguma paūmėjimų pasireiškėdavo 24 savaičių laikotarpiu po gydymo nutraukimo (1 paveikslas).

1 paveikslas. Kaplano ir Meierio laiko iki paūmėjimo kreivė



Buvo taikomas sąlyginis priskyrimas nereagavusiesiems (SPN); pateikti randomizuotos imties rezultatai
Pastaba. Laikas iki paūmėjimo buvo apibrėžtas kaip laikas nuo randomizavimo datos iki paūmėjimo datos. Tyrimo dalyviams, kuriems nebuvo paūmėjimo, laikas iki paūmėjimo buvo priskirtas 96 savaitės vizito datai.
Kaplano ir Meierio grafikas buvo apibotas 97 savaitę, kada tyrime buvo likę < 5 % dalyvių.

B dalies rezultatai pateikiami 9 lentelėje.

9 lentelė. Klinikinio atsako išlikimas B dalyje 96 savaitę

Vertinamosios baigtys	Placebas (gydymo nutraukimas) N = 104	200 mg CIMZIA kas 2 savaites N=104	200 mg CIMZIA kas 4 savaites N = 105
ASDAS-MI, n (%)¹			
B dalies pradinis įvertinimas (48 savaitė)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
96 savaitė	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
B dalies pradinis įvertinimas (48 savaitė)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
96 savaitė	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
BASDAI pokytis nuo B dalies pradinio įvertinimo (48 savaitė), LS vidurkis (SP)²			
96 savaitė	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
ASDAS pokytis nuo B dalies pradinio įvertinimo (48 savaitė), LS vidurkis (SP)²			
96 savaitė	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Buvo taikomas sąlyginis priskyrimas nereagavusiesiems (SPN); pateikti randomizuotos imties rezultatai

² Buvo taikomas mišrusis kartotinių matavimų modelis (MKMM); pateikti randomizuotos imties rezultatai

ASDAS-MI – ankilozinio spondilito ligos aktyvumo įverčio esminis pagerėjimas (angl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement*); ASAS – spondiloartrito vertinimo tarptautinė draugija (angl. *Assessment of Spondyloarthritis international Society*; ASAS40 – ASAS40% atsako kriterijai; SP – standartinė paklaida;

Pastaba. ASDAS esminis pagerėjimas apibrėžiamas kaip $\geq 2,0$ sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo.

Pastaba. ASDAS klinikinio pagerėjimo kintamiesiems ir ASAS kintamiesiems apibrėžti kaip atskaita naudotas A dalies pradinis įvertinimas.

* Nominalusis $p < 0,001$, CIMZIA, palyginti su placebo

Uždegimo slopinimas vertinant magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) būdu

B dalyje uždegimo požymiai buvo vertinami MRT 48 bei 96 savaitėmis ir išreiškiami kaip SIJ SPARCC bei ASSpiMRI-a įverčio su Berlyno modifikacijomis pokytis nuo pradinio įvertinimo. Pacientai, kurie buvo ilgalaikės remisijos būklės, 48 savaitę neturėjo uždegimo arba jis buvo labai mažas, o 96 savaitę nebuvo stebėta jokio reikšmingo uždegimo padidėjimo, neatsižvelgiant į jų gydymo grupę.

Pakartotinis paūmėjimą patyrusių pacientų gydymas

B dalyje 70 % (73/104) placebo vartojusių pacientų, 14 % (15/105) 200 mg Cimzia kas 4 savaites gydytų ir 6,7 % (7/104) 200 mg Cimzia kas 2 savaites gydytų pacientų patyrė paūmėjimą ir po to buvo gydomi 200 mg Cimzia kas 2 savaites.

Iš 15 pacientų, kurie patyrė paūmėjimą būdami 200 mg Cimzia kas 4 savaites vartojančiųjų grupėje, visi pacientai baigė 12 savaičių gelbstinčio gydymo Cimzia kursą ir buvo gauti jų ASDAS duomenys, pagal kuriuos paaiškėjo, kad po 12 savaičių atvirojo gydymo atnaujinimo 12 pacientų (80 %) ASDAS rodė lengvą arba neaktyvią ligą (t. y. visi ASDAS buvo $< 2,1$).

Iš 73 pacientų, kurie patyrė paūmėjimą būdami gydymo nutraukimo grupėje, 71 pacientas baigė 12 savaičių gelbstinčio gydymo Cimzia kursą ir buvo gauti jų ASDAS duomenys, pagal kuriuos paaiškėjo, kad po 12 savaičių atvirojo gydymo atnaujinimo 64 pacientų (90 %) ASDAS buvo mažas arba neaktyvios ligos (t. y. visi ASDAS buvo $< 2,1$).

Remiantis C-OPTIMISE rezultatais, galima svarstyti galimybę sumažinti dozę pacientams, kurie po vienerių metų gydymo Cimzia yra ilgalaikės remisijos būklės (žr. 4.2 skyrių). Gydymo Cimzia nutraukimas siejamas su didele paūmėjimo rizika.

Neradiografinis ašinis spondiloartritas (nr-aSpA)

Cimzia veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti 52 savaičių trukmės daugiacentrio, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamo tyrimo (AS0006) metu, kuriame dalyvavo 317 ≥ 18 metų amžiaus pacientų, sergančių ašiniu spondiloartritu, kuris išsivystė suaugus, ir patiriančių nugaros skausmą bent 12 mėnesių. Pacientai turėjo atitikti ASAS nr- aSpA kriterijus (neįskaitant šeimos istorijos ir gero atsako į NVNU) ir turėti objektyvių uždegimo požymių, kuriuos nurodo viršutinę normos ribą viršijanti C-reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracija ir (arba) magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) būdu nustatyti sakroileito požymiai – jie žymi uždegiminę ligą [teigiamas CRB ($> \text{VNR}$) ir (arba) teigiamas MRT], bet be aiškių radiografiniais tyrimais nustatomų struktūrinių sakroileitinių sąnarių pažeidimų požymių. Pacientai sirgo aktyvia ligos forma, kurią žymi BASDAI ≥ 4 ir nugaros skausmas ≥ 4 pagal NRS nuo 0 iki 10. Pacientai turėjo netoleruoti ar turėjo būti stebimas nepakankamas atsakas į gydymą bent dviem NVNU. Pacientai buvo gydomi placebo arba Cimzia 400 mg įsotinamąja doze 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis; po to buvo vartojama Cimzia 200 mg dozė kas 2 savaites. Standartinių vaistų (pvz., NVNU, LEMAV, kortikosteroidų, analgetikų) vartojimas ir dozės koregavimas buvo leidžiamas bet kuriuo metu. Pagrindinis veiksmingumo kintamasis buvo ankilozinio spondilito ligos aktyvumo įverčio esminio pagerėjimo (angl. *Spondylitis Disease Activity Score major improvement*, ASDAS-MI) atsakas 52-ą savaitę. ASDAS-MI atsakas buvo apibrėžiamas kaip ASDAS sumažėjimas (pagerėjimas) $\geq 2,0$ punktais lyginant su pradiniu įvertinimu arba mažiausio, koks tik įmanomas, įverčio pasiekimas. ASAS 40 buvo antrinė vertinamoji baigtis.

Tyrimo pradžioje 37 % ir 41 % pacientų ligos aktyvumas buvo didelis (ASDAS $\geq 2,1, \leq 3,5$), o 62 % ir 58 % pacientų ligos aktyvumas buvo labai didelis (ASDAS $> 3,5$) atitinkamai CIMZIA ir placebo grupėse.

Klinikinis atsakas

AS0006 klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo tiriamieji be radiografinių SI sąnarių uždegimo požymių, patvirtino ankstesniame AS001 tyrime šiame pogrupyje stebėtą poveikį.

52-ą savaitę statistiškai reikšmingai didesnė pacientų, gydytų Cimzia, dalis pasiekė ASDAS-MI atsaką, lyginant su placebo gydytais pacientais. Cimzia gydyti pacientai taip pat patyrė pagerėjimą, lyginant su placebo grupės pacientais, keleto ašinio spondiloartrito ligos aktyvumo komponentų, įskaitant CRB, atžvilgiu. Ir 12-ą, ir 52-ą savaitę ASAS 40 atsakas buvo reikšmingai didesnis, nei placebo grupėje. Pagrindiniai rezultatai pateikiami 10 lentelėje.

10 lentelė. ASDAS-MI ir ASAS 40 atsakas AS0006 tyrime (pacientų procentas)

Parametrai	Placebas N = 158	Cimzia ^a 200 mg kas 2 savaites N = 159
ASDAS-MI 52 savaitė	7 %	47 %*
ASAS 40 12 savaitė	11 %	48 %*
52 savaitė	16 %	57 %*

^a Cimziavartojama kas 2 savaites, prieš tai suvartojusisotinamąją 400 mg dozę 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis

* p < 0,001

Visiprocentaiatspindipacientų, patyrusiųatsaką, dalįvisameanalizėsrinkinyje.

52-ą savaitępacientų, pasiekusiųneaktyviosligos ASDAS (ASDAS < 1,3), procentasCimziagrupėjebuvo 36,4 %, palygintisu 11,8 % placebo grupėje.

52-ą savaitęCimziagydytiems pacientams pasireiškėkliniškai reikšmingas MASES pagerėjimas, palygintisu placebo grupe (LS vidutinis pokytisnuotyrimopradžiosatitinkamai -2,4 ir -0,2).

Psoriazinis artritas

Cimzia veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti daugiacentrio, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo (PsA001) metu, trukusio mažiausiai 6 mėnesius, kuriame dalyvavo 409 ≥ 18 metų amžiaus pacientai, sergantys aktyviu psoriaziniu artritu, kuris išsivystė suaugus, pagal psoriazinio artrito klasifikavimo kriterijų vertinimą (angl. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR)*). Pacientams buvo sutinę ir skaudėjo ≥ 3 sąnariai ir buvo padidėję ūmios fazės reaktantai. Pacientai taip pat turėjo psoriazinių odos pažeidimų ar patvirtintą psoriazės diagnozę ir jiems buvo nesėkmingas gydymas 1 ar daugiau ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (LMARV). Prieš tai buvo leidžiamas gydymas vienu NNF antagonistu ir 20% pacientų anksčiau vartojo NNF antagonistų. Pacientai vartojo Cimzia 400 mg įsotinamąją dozę 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis (abiejose gydymo grupėse) ar placebo. Po to buvo vartojama arba Cimzia 200 mg dozė kas 2 savaites, arba Cimzia 400 mg dozė kas 4 savaites, arba placebo kas 2 savaites. Atitinkamai 72,6% ir 70,2% pacientų kartu vartojo NVNU ir įprastų LMARV. Dvi pirminės vertinamosios baigtys buvo pacientų, kurie 12 savaitę pasiekė atsaką pagal ACR 20, dalis procentais ir jos pokytis, lyginant su pradiniais duomenimis pagal mTSS (angl. *modified Total Sharp Scores* – modifikuoti suminiai *Sharp* balai) 24 savaitę. Cimzia veiksmingumas ir saugumas, pacientams, sergantiems PsA, kuriems vyraujantys simptomai buvo sakroileitas ir ašinis spondiloartritas, atskirai tirti nebuvo. Po 24 savaitės dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo gydymo periodo buvo atliekamas 24 savaičių trukmės aklos dozės periodas ir 168 savaičių trukmės atviro gydymo periodas. Ilgiausia tyrimo trukmė buvo 216 savaičių. Visi pacientai Cimzia vartojo aklos dozės periode ir atviraime periode. 264 tiriamieji (64,5% atsitiktiniu būdu atrinktų tiriamųjų) tyrimą baigė 216-tą savaitę.

Atsakas pagal ACR

Cimzia gydytiems pacientams 12-ą savaitę ir 24-ą savaitę buvo stebėtas statistiškai žymiai reikšmingesnis atsakas pagal ACR 20, lyginant su placebo gydytais pacientais (p<0,001). Procentinis atsakas pagal ACR 20 buvo kliniškai reikšmingas Cimzia 200 mg dozės kas 2 savaites ir Cimzia 400 mg dozės vartojusių pacientų grupėse, lyginant su placebo vartojusių pacientų grupe kiekvieno vizito metu nuo tyrimo pradžios iki 24-os savaitės (nominalus p≤0,001 kiekvieno vizito metu). Gydymas Cimzia reikšmingai pagerino atsakus pagal ACR 50 ir ACR 70. Cimzia gydytiems

pacientams 12-ą ir 24-ą savaitę buvo stebėtas psoriazinio artrito periferinio aktyvumo charakteristikų (pvz., sutinusių sąnarių skaičiaus, skausmingų arba jautrių sąnarių skaičiaus, daktilito ir entezito) pagerėjimas (nominalus $p \leq 0,001$ kiekvieno vizito metu). Pagrindiniai klinikinio tyrimo PsA001 veiksmingumo rezultatai pateikiami 11 lentelėje.

11 lentelė Pagrindiniai klinikinio tyrimo PsA001 veiksmingumo rezultatai (pacientų procentas)

Atsakas	Placebas N=136	Cimzia ^(a) 200 mg kas 2 savaites N=138	Cimzia ^(b) 400 mg kas 4 savaites N=135
ACR 20			
12 savaitė	24%	58%**	52%**
24 savaitė	24%	64%**	56%**
ACR 50			
12 savaitė	11%	36%**	33%**
24 savaitė	13%	44%**	40%**
ACR 70			
12 savaitė	3%	25%**	13%*
24 savaitė	4%	28%**	24%**
Atsakas	Placebas N=86	Cimzia ^(a) 200 mg kas 2 savaites N=90	Cimzia ^(b) 400 mg kas 4 savaites N=76
PPSI 75^(c)			
12 savaitė	14%	47%***	47%***
24 savaitė	15%	62%***	61%***
48 savaitė	N/D	67%	62%

(a) Cimzia vartojant kas 2 savaites prieš įsotinamąją 400 mg dozę skirtą 0, 2-ą, ir 4-ą savaitėmis

(b) Cimzia vartojant kas 4 savaites prieš įsotinamąją 400 mg dozę skirtą 0, 2-ą, ir 4-ą savaitėmis

(c) Asmenims, kuriems buvo pažeista mažiausiai 3% psoriazės BSA gydymo pradžioje

* $p < 0,01$, Cimzia lyginant su placebo

** $p < 0,001$, Cimzia lyginant su placebo

*** $p < 0,001$ (nominalus), Cimzia lyginant su placebo

Rezultatai gauti iš atsitiktinių grupių. Gydymo skirtumas: Cimzia 200 mg-placebas, Cimzia 400 mg-placebas (ir atitinkamai 95% PI ir p-dydis) yra įvertinti naudojant standartinį dvipusės Wald asimptotinės standartinės paklaidos testą. Jeigu gydymas nebuvo taikytas arba duomenys nebuvo gauti, pacientas buvo priskiriamas tų, kuriems gydymas buvo neveiksmingas, grupei.

Iš 273 pacientų, kuriems pradžioje atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti Cimzia 200 mg kas 2 savaites ir Cimzia 400 mg kas 4 savaites, 48-ą savaitę gydymą vis dar tęsė 237 (86,8%) pacientai. Iš 138 pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti Cimzia 200 mg kas 2 savaites, atsakas į gydymą pagal ACR 20, ACR 50 ir ACR 70 pasireiškė atitinkamai 92, 68 ir 48 pacientams 48 savaitę. Iš 135 pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti Cimzia 400 mg kas 4 savaites, atsakas į gydymą pagal ACR 20, ACR 50 ir ACR 70 pasireiškė atitinkamai 89, 62 ir 41 pacientui.

Tarp pacientų, kurie toliau dalyvavo tyrime, atsakas pagal ACR 20, ACR 50 ir ACR 70 išsilaikė 216-tą savaitę. Tuo pačiu metu pagerėjo ir kiti periferinės veiklos parametrai (pvz., sutinusių sąnarių skaičiaus, skausmingų arba jautrių sąnarių skaičiaus, daktilito ir entezito).

Rentgenologinis atsakas

PsA klinikinio tyrimo metu struktūrinių pažeidimų progresavimo slopinimas buvo vertinamas rentgenologiškai pagal modifikuotus suminius *Sharp* balus (*mTSS*) ir jo komponentų pokyčius, erozijos balus (EB) ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo (angl. *joint space narrowing* – *JSN*) balus 24-ą savaitę, lyginant su pradiniais duomenimis. Psoriaziniui artritui buvo naudojami modifikuoti *mTSS* balai, apimant ir distalinius tarppirštakaulinius sąnarius. 24-ą savaitę gydymas Cimzia nuslopino rentgenologinį progresavimą, lyginant su gydymu placebo, matuojant suminio *mTSS* balo pokytį nuo

buvusio prieš pradėdant tyrimą (LS balo vidurkis [$\pm$ SE] buvo 0,28 [$\pm$ 0,07] placebo grupėje, lyginant su 0,06 [$\pm$ 0,06] Cimzia visų dozių grupėse; $p=0,007$). Cimzia gydytiems pacientams rentgenologinio progresavimo slopinimas išsilaikė iki 48 savaitės tame pacientų pogrupyje, kuriems yra padidėjęs rentgenologinio progresavimo pavojus (pacientai, kurių pradinis mTSS balas > 6). Pacientams, kurie toliau dalyvavo tyrime, rentgenologinio progresavimo slopinimas išsilaikė iki 216 savaitės.

Fizinio pajėgumo funkcijos atsakas ir su sveikata susiję rezultatai

PsA001 klinikinio tyrimo metu pacientams, kurie buvo gydyti Cimzia, nustatytas reikšmingas fizinio pajėgumo funkcijos pagerėjimas, vertinant pagal sveikatos vertinimo klausimyną – neįgalumo indeksą (angl. HAQ-DI), skausmo sumažėjimas, vertinant pagal PAAP, ir nuovargio sumažėjimas, matuojant pagal nuovargio įvertinimo skalę (angl. FAS), lyginant su placebo grupe. Cimzia gydyti pacientai nurodė reikšmingą su sveikata susijusį gyvenimo kokybės pagerėjimą, vertinant pagal psoriazinio artrito gyvenimo kokybės klausimyną (QoL (PsAQoL)) ir SF-36 „Fizinius ir psichikos komponentus“ ir psoriazinio artrito pagerėjimą, susijusį su našumu darbe ir buityje, vertinant pagal darbo našumo apklausą, lyginant su placebo grupe. Visų anksčiau minėtų pagrindinių veiksmingumo rezultatų pagerėjimas išsilaikė 216-tą savaitę.

Plokštelinė psoriazė

Cimzia saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas dviejuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose („CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“) ir viename placebo bei veikliuoju preparatu kontroliuojamame tyrime („CIMPACT“) tiriant ≥ 18 metų amžiaus pacientus, mažiausiai 6 mėnesius sergančius vidutinio sunkumo arba sunkia lėtine plokšteline psoriaze. Pacientų Psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (angl. Psoriasis Area and Severity Index, PASI) buvo ≥ 12 , paplitimas kūno paviršiaus plote (KPP) ≥ 10 %, Bendrojo gydytojo įvertinimo (BGĮ) rodiklis ≥ 3 ir jie buvo tinkami sisteminiam gydymui, ir (arba) fototerapijai, ir (arba) chemofototerapijai. Į III fazės tyrimus (CIMPASI-1, CIMPASI-2 ir CIMPACT) nebuvo įtraukti pacientai, „pradžioje“ nereagavusieji į jokią ankstesnę biologinį gydymą (apibrėžiama kaip atsako per pirmąsias 12 gydymo savaičių nebuvimas). Cimzia veiksmingumas ir saugumas, palyginti su etanerceptu, buvo įvertinti „CIMPACT“ tyrimo metu.

Tyrimų „CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“ papildomos pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo dalis pacientų, 16 savaitę pasiekusių rodiklius PASI 75 ir BGĮ „švarus“ arba „beveik švarus“ (bent 2 balų sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo). Tyrimo „CIMPACT“ pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, 12 savaitę pasiekusių rodiklį PASI 75. Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys buvo PASI 75 ir BGĮ 16 savaitę. Visų 3 tyrimų pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo PASI 90 16 savaitę.

„CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“ įvertinti atitinkamai 234 pacientai ir 227 pacientai. Abiejuose tyrimuose pacientai buvo atsitiktinės atrankos būdu priskirti vartoti 200 mg placebo arba Cimzia kas 2 savaites (po įsotinamosios 400 mg Cimzia dozės 0, 2 ir 4 savaitėmis) arba 400 mg Cimzia kas 2 savaites. 16 savaitę į Cimzia grupę atsitiktinės atrankos būdu priskirti pacientai, patyrę atsaką PASI 50, toliau iki 48 savaitės vartojo tą pačią atsitiktinės atrankos būdu priskirtą Cimzia dozę. Pacientai, iš pradžių atsitiktinės atrankos būdu priskirti į placebo grupę, kurie 16 savaitę pasiekė atsaką PASI 50, bet ne PASI 75, kas 2 savaites vartojo 200 mg Cimzia (ir įsotinamąją 400 mg Cimzia dozę 16, 18 ir 20 savaitėmis). Pacientai, nesulaukę pakankamo atsako 16 savaitę (nepasiekę atsako PASI 50), atvirojo gydymo būdu galėjo pradėti vartoti 400 mg Cimzia kas 2 savaites daugiausia 128 savaites.

Tyrimo „CIMPACT“ metu įvertinti 559 pacientai. Pacientai buvo atsitiktinės atrankos būdu priskirti vartoti 200 mg placebo arba Cimzia kas 2 savaites (po įsotinamosios 400 mg Cimzia dozės 0, 2 ir 4 savaitėmis) arba 400 mg Cimzia kas 2 savaites iki 16 savaitės, arba 50 mg etanercepto du kartus per savaitę iki 12 savaitės. Pacientai, iš pradžių atsitiktinės atrankos būdu priskirti į Cimzia grupę ir 16 savaitę patyrę PASI 75 atsaką, buvo atsitiktinės atrankos būdu suskirstyti pakartotinai, atsižvelgiant į jų pradinį dozių vartojimo planą. 200 mg Cimzia kas 2 savaites vartoję pacientai buvo pakartotinai atsitiktinės atrankos būdu priskirti vartoti 200 mg Cimzia kas 2 savaites, 400 mg Cimzia kas 4 savaites arba placebo. 400 mg Cimzia kas 2 savaites vartoję pacientai buvo pakartotinai atsitiktinės atrankos būdu priskirti vartoti 400 mg Cimzia kas 2 savaites, 200 mg Cimzia kas 2 savaites arba placebo. Pacientai iki 48 savaitės buvo vertinami dvigubai koduotu placebo kontroliuojamu būdu. Visi pacientai, kurie 16 savaitę nepasiekė atsako PASI 75, perėjo į baigiančiųjų grupę ir atvirojo gydymo būdu vartojo 400 mg Cimzia kas 2 savaites daugiausia 128 savaites.

Visuose trijuose tyrimuose po koduoto 48 savačių palaikomojo gydymo laikotarpio buvo 96 savačių atvirojo gydymo laikotarpis, skirtas pacientams, kurie 48 savaitę buvo patyrę PASI 50 atsaką. Visi šie pacientai, įskaitant tuos, kurie vartojo 400 mg Cimzia kas 2 savaites, pradėjo atvirojo gydymo 200 mg Cimzia kas 2 savaites laikotarpį.

Daugiasia pacientų buvo vyrai (64 %) ir europidų rasės (94 %), vidutinis amžius – 45,7 metų (nuo 18 iki 80 metų); iš jų 7,2 % buvo ≥ 65 metų. Iš 850 pacientų, šiuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose atsitiktinės atrankos būdu priskirtų vartoti placebo arba Cimzia, 29 % anksčiau nebuvo taikytas sisteminis psoriazės gydymas. 47 % anksčiau buvo gydyti fototerapija arba chemofototerapija, o 30 % – biologiniu psoriazės gydymo būdu. Iš 850 14 % vartojo bent vieną NNF antagonistą, 13 % – anti-IL-17, o 5 % – anti-IL-12/23. Aštuoniolika procentų pacientų pradinio įvertinimo metu pranešė sirgę psoriaziniu artritu. Vidutinis PASI įvertis pradinio įvertinimo metu buvo 20, o intervalas – nuo 12 iki 69. Pradinio įvertinimo BGĮ įvertis buvo nuo vidutinio (70 %) iki sunkaus (30 %). Vidutinis BGĮ įvertis pradinio įvertinimo metu buvo 25 %, o intervalas – nuo 10 % iki 96 %.

Klinikinis atsakas 16 ir 48 savaitėmis

Pagrindiniai tyrimų „CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“ rezultatai pateikti 12 lentelėje.

12 lentelė. Klinikinis atsakas tyrimų „CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“ metu 16 savaitę ir 48 savaitę

16 savaitė		16 savaitė		48 savaitė	
CIMPASI-1					
	Placebas N = 51	200 mg Cimzia K2S ^{a)} N = 95	400 mg Cimzia K2S N = 88	200 mg Cimzia K2S N = 95	400 mg Cimzia K2S N = 88
BGI „švarus“ arba „beveik švarus“ ^(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					
	Placebas N = 49	200 mg Cimzia K2S ^{a)} N = 91	400 mg Cimzia K2S N = 87	200 mg Cimzia K2S N = 91	400 mg Cimzia K2S N = 87
BGI „švarus“ arba „beveik švarus“ ^(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 vartota kas 2 savaites, prieš tai 0, 2 ir 4 savaitėmis suvartojus 400 mg įsotinamąją dozę.

^{b)} BGĮ 5 kategorijų skalė. Gydymo sėkmė, vertinama rodikliu „švarus“ (0) arba „beveik švarus“ (1), reiškė jokių psoriazės požymių arba normalią - rožinę pažeidimų spalvą, be jokio lakštelių sustorėjimo ir jokio arba minimalaus židininio pleiskanojimo.

* Cimzia plg. su placebo: $p < 0,0001$.

PASI ir BGĮ atsako dažnis ir p vertės buvo apskaičiuotos taikant logistinės regresijos modelį, pagal kurį trūkstami duomenys buvo priskirti sąlyginio priskyrimo pagal Markovo grandinių Monte Karlo (MGMK) metodą. Tiriamieji, kurie baigė arba pasitraukė (nes nepasiekė atsako PASI 50), 48 savaitę laikyti nepatyrusiais atsako.

Rezultatai yra iš atsitiktinės atrankos būdu suskirstytos grupės.

Tyrimo „CIMPACT“ pagrindiniai rezultatai pateikti 13 lentelėje.

13 lentelė. Klinikinis atsakas 12 ir 16 „CIMPACT“ tyrimo savaitę

	12 savaitė				16 savaitė		
	Placebas N = 57	200 mg Cimzia K2S ^{a)} N = 165	400 mg Cimzia K2S N = 167	50 mg etanercepto 2KS N = 170	Placebas N = 57	200 mg Cimzia K2S N = 165	400 mg Cimzia K2S 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 %*
BGĮ „švarus“ arba „beveik švarus“ ^{b)}	1,9 %	39,8 %**	50,3 %*	39,2 %	3,4 %	48,3 %*	58,4 %*

a) 200 mg Cimzia vartotas kas 2 savaites, prieš tai 0, 2 ir 4 savaitėmis suvartojus 400 mg įsotinamąją dozę.

b) BGĮ 5 kategorijų skalė. Gydomo sėkmė, vertinama rodikliu „švarus“ (0) arba „beveik švarus“ (1), reiškė jokių psoriazės požymių arba normali - rožinė pakitimų spalva, be jokio lakštelių sustorėjimo ir jokio arba minimalus židininis pleiskanojimas.

* Cimzia plg. su placebo: $p < 0,0001$.

[§] 200 mg Cimzia kas 2 savaites palyginti su 50 mg etanercepto dukart per savaitę rezultatas buvo ne blogesnis (etanercepto ir 200 mg Cimzia kas 2 savaites skirtumas buvo 8,0 %, 95 % PI – 2,9, 18,9 pagal iš anksto nustatytą 10 % lygiavertiškumo ribą).

^{§§} 400 mg Cimzia kas dvi savaites palyginti su 50 mg etanercepto dukart per savaitę rezultatas buvo pranašesnis ($p < 0,05$).

** Cimzia plg. su placebo $p < 0,001$. Atsako dažnis ir p vertės pagal logistinės regresijos modelį. Trūkstami duomenys sąlygiškai priskirti dauginiu priskyrimu pagal MGMK metodą. Rezultatai yra iš atsitiktinės atrankos būdu suskirstytos grupės.

Visuose 3 tyrimuose pasiekusiųjų PASI 75 dažnis nuo 4 savaitės Cimzia grupėje buvo reikšmingai didesnis nei placebo grupėje.

Abi Cimzia dozės pasirodė veiksmingos, palyginti su placebo, nepriklausomai nuo amžiaus, lyties, kūno masės, KMI, psoriazės ligos trukmės, ankstesnio gydymo sisteminiais vaistinėmis preparatais ir ankstesnio gydymo biologiniais preparatais.

Atsako išlikimas

Pagal jungtinę „CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“ analizę, pacientų, kurie 16 savaitę pasiekė atsaką PASI 75 ir vartojo 400 mg Cimzia kas 2 savaites (N = 134 iš 175 atsitiktinės atrankos būdu atrinktų tiriamųjų) arba 200 mg Cimzia kas 2 savaites (N = 132 iš 186 atsitiktinės atrankos būdu atrinktų tiriamųjų), atsako išlikimas 48 savaitę atitinkamai buvo 98,0 % ir 87,5 %. Tarp pacientų, kurių BGĮ 16 savaitę buvo „švarus“ arba „beveik švarus“ ir kurie vartojo 400 mg Cimzia kas 2 savaites (N = 103 iš 175) arba 200 mg Cimzia kas 2 savaites (N = 95 iš 186), atsako išlikimas 48 savaitę atitinkamai buvo 85,9 % ir 84,3 %.

Po papildomo 96 savaitės atvirojo gydymo (144 savaitę) buvo įvertinta, ar atsakas išliko. Iki 144 savaitės ryšys nutrūko su 21 % visų atsitiktinės atrankos būdu atrinktų tiriamųjų. Maždaug 27 % baigusiuoju tyrimą pacientų, kurie pradėjo atvirojo gydymo 200 mg Cimzia kas 2 savaites laikotarpį nuo 48 iki 144 savaitės, atsakui palaikyti jų dozė buvo padidinta iki 400 mg Cimzia kas 2 savaites.

Atliekant analizę, kurioje visi gydymo nesėkmę patyrę pacientai buvo laikomi nepatyrusiais atsako, 200 mg Cimzia kas 2 savaites gydymo grupės atsako išlaikymas pagal atitinkamą vertinamąją baigtį po papildomų 96 savaitių atvirojo gydymo tiriamųjų, kurie 16 savaitę buvo patyrę atsaką, pagal PASI 75 rodiklį buvo 84,5 %, o pagal rodiklį BGI „švarus“ arba „beveik švarus“ – 78,4 %. 400 mg Cimzia kas 2 savaites gydymo grupės, perėjusios į atvirojo gydymo 200 mg Cimzia kas 2 savaites laikotarpį, tiriamųjų, kurie 16 savaitę buvo patyrę atsaką, atsako išlaikymas pagal PASI 75 rodiklį buvo 84,7 %, o pagal rodiklį BGI „švarus“ arba „beveik švarus“ – 73,1 %.

Šis atsako dažnis nustatytas taikant logistinės regresijos modelį, pagal kurį trūkstami duomenys buvo priskirti per 48 arba 144 savaites sąlyginį priskyrimu (MGMK metodu) kartu su NRI dėl gydymo nesėkmių.

Tyrime „CIMPACT“, tarp 16 savaitę pasiekusių atsaką PASI 75, kurie vartojo 400 mg Cimzia kas 2 savaites ir buvo atsitiktinės atrankos būdu priskirti vartoti 400 mg Cimzia kas 2 savaites, 200 mg Cimzia kas 2 savaites arba placebo, 48 savaitę atsaką PASI 75 patyrusiųjų dažnis buvo didesnis Cimzia grupėse, palyginti su placebo grupe (atitinkamai 98,0 %, 80,0 % ir 36,0 %). Tarp 16 savaitę pasiekusių atsaką PASI 75, kurie vartojo 200 mg Cimzia kas 2 savaites ir buvo atsitiktinės atrankos būdu priskirti vartoti 400 mg Cimzia kas 4 savaites, 200 mg Cimzia kas 2 savaites arba placebo, 48 savaitę atsaką PASI 75 patyrusiųjų dažnis taip pat buvo didesnis Cimzia grupėse, palyginti su placebo grupe (atitinkamai 88,6 %, 79,5 % ir 45,5 %). Trūkstami duomenys buvo pakeisti sąlyginio nepatyrusiųjų atsako priskyrimu.

Gyvenimo kokybė / paciento praneštos baigtys

16 savaitę („CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“) nuo tyrimo pradžios stebėtas statistiškai reikšmingas Dermatologinės gyvenimo kokybės indekso (angl. *Dermatology Life Quality Index, DLQI*) pagerėjimas lyginant su placebo. Vidutinis DLQI sumažėjimas (pagerėjimas) 16 savaitę nuo tyrimo pradžios siekė nuo -8,9 iki -11,1 vartojant 200 mg Cimzia kas 2 savaites, nuo -9,6 iki -10,0 vartojant 400 mg Cimzia kas 2 savaites palyginti su -2,9 – -3,3 vartojant placebo.

Be to, 16 savaitę gydymas Cimzia buvo siejamas su didesne dalimi pacientų, pasiekusių DLQI 0 arba 1 (400 mg Cimzia kas 2 savaites: atitinkamai 45,5 % ir 50,6 %; 200 mg Cimzia kas 2 savaites: atitinkamai 47,4 % ir 46,2 %, palyginti su placebo: atitinkamai 5,9 % ir 8,2 %).

DLQI įverčio pagerėjimas iki 144 savaitės buvo išlaikytas arba šiek tiek pablogėjo.

Cimzia gydyti pacientai pranešė apie didesnę pagerėjimą pagal Ligoninės nerimo ir depresijos skalę (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale, (HADS)-D*), palyginti su placebo.

Imunogeniškumas

Toliau pateikti duomenys rodo procentinę dalį pacientų, kurių antikūnų prieš certolizumabo pegolą tyrimų rezultatai ELISA metodu ir vėliau tiriant jautresniu metodu buvo teigiami, ir šis rodiklis labai priklauso nuo tyrimo jautrumo ir specifiškumo. Tyrimo metu stebimas antikūnų (įskaitant neutralizuojančiuosius antikūnus) atsiradimo paplitimas labai priklauso nuo keleto veiksnių, įskaitant tyrimo jautrumą ir specifiškumą, tyrimo metodiką, mėginių tvarkymą, mėginių ėmimo laiką, kartu vartojamus vaistus ir pirminę ligą. Dėl šių priežasčių antikūnų prieš certolizumabo pegolą paplitimo, nustatyto toliau aprašytuose tyrimuose ir kituose tyrimuose ar prieš kitus preparatus, palyginimas gali būti klaidinantis.

Reumatoidinis artritas

RA placebo kontroliuojamųjų tyrimų metu bendras pacientų, kuriems bent vieną kartą buvo nustatyta antikūnų prieš Cimzia, procentas buvo 9,6%. Maždaug trečdaliui pacientų, turinčių antikūnų, antikūnai buvo neutralizuojantys *in vitro*. Pacientams, kartu gydytiems imunosupresantais (MTK), rečiau išsivystė antikūnų nei tiems, kurie pradžioje nebuvo gydyti imunosupresantais. Antikūnų susidarymas buvo susijęs su sumažėjusia vaisto koncentracija plazmoje ir kai kuriems pacientams su sumažėjusiu vaisto veiksmingumu.

2 ilgalaikių (ekspozicija iki 5 metų) atvirų tyrimų metu bendras pacientų, kuriems bent vieną kartą buvo nustatyta antikūnų prieš Cimzia, procentas buvo 13% (8,4% visų pacientų antikūnų prieš Cimzia susidarymas buvo trumpalaikis ir dar 4,7% pacientų antikūnų susidarymas buvo nuolatinis). Bendras pacientų, kuriems buvo nustatyti antikūnai su nuolatiniu vaisto koncentracijos plazmoje sumažėjimu, procentas buvo 9,1%. Panašiai kaip placebo kontroliuojamuose tyrimuose, antikūnų susidarymas buvo susijęs su sumažėjusiu veiksmingumu kai kuriems pacientams.

Farmakodinamikos modelis pagrįstas tyrimo III fazės duomenų parodymais, kad apie 15% pacientų atsirado antikūnai, vartojant 6 mėnesius rekomenduojamų dozių režimu (200 mg kas 2 savaitės, didinant dozę), netaikant MTK gydymo. Šis skaičius sumažėja, padidinus taikomo MTK gydymo dozes. Šie duomenys sutinka su stebėjimo duomenimis.

Psoriazinis artritas

Placebu kontroliuojamo III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo psoriazinio artritu sergantys pacientai, metu bendras pacientų, kuriems bent vieną kartą buvo nustatyta antikūnų prieš Cimzia iki 24 savaitės, procentas buvo 11,7%. Antikūnų susidarymas buvo susijęs su sumažėjusia vaisto koncentracija plazmoje.

Viso tyrimo metu (iki 4 metų) bendras pacientų, kuriems bent vieną kartą buvo nustatyta antikūnų prieš Cimzia, procentas buvo 17,3% (8,7% pacientų antikūnų prieš Cimzia susidarymas buvo trumpalaikis ir dar 8,7% pacientų antikūnų prieš Cimzia susidarymas buvo nuolatinis). Bendras pacientų, kuriems buvo nustatyti antikūnai su nuolatiniu vaistinio preparato koncentracijos plazmoje sumažėjimu, procentas buvo 11,5%.

Plokštelinė psoriazė

III fazės placebo ir aktyviojo preparato kontroliuojamuose tyrimuose procentinė dalis pacientų kurių Cimzia antikūnų tyrimo rezultatai bent vienu atveju gydymo metu iki 48 savaitės atitinkamai 400 mg Cimzia kas 2 savaites grupėje ir 200 mg Cimzia kas 2 savaites grupėje buvo 8,3 % (22/265) ir 19,2 % (54/281). Tyrimuose „CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“ šešiasdešimties pacientų antikūnų tyrimo rezultatas buvo teigiamas, 27 iš jų buvo galima įvertinti neutralizuojančius antikūnus ir jų rezultatas buvo teigiamas. Pirmieji teigiami antikūnų tyrimo rezultatai atvirojo gydymo laikotarpiu pastebėti 2,8 % (19/668) pacientų. Antikūnų atsiradimas buvo siejamas su mažesne vaistinio preparato koncentracija plazmoje, o kai kuriems pacientams – su mažesniu veiksmingumu.

Ašinis spondiloartritas

AS001

AS001 placebo kontroliuojamojo III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu (ankilozinio spondilito ir neradiografinio ašinio spondiloartrito subpopuliacijos), metu bendras pacientų, kuriems bent vieną kartą buvo nustatyta antikūnų prieš Cimzia iki 24 savaitės, procentas buvo 4,4 %. Antikūnų atsiradimas buvo siejamas su mažesne vaisto koncentracija plazmoje.

Viso tyrimo metu (iki 192 savaitės) bendras pacientų, kuriems bent vieną kartą buvo nustatyta antikūnų prieš Cimzia, procentas buvo 9,6 % (4,8 % pacientų antikūnų prieš Cimzia susidarymas buvo trumpalaikis ir dar 4,8 % pacientų antikūnų prieš Cimzia susidarymas buvo nuolatinis). Bendras pacientų, kuriems buvo nustatyti antikūnai su nuolatiniu vaistinio preparato koncentracijos plazmoje sumažėjimu, procentas buvo 6,8 %.

AS0006 ir C-OPTIMISE

Jautresnis ir vaistui tolerantiškesnis tyrimas pirmą kartą buvo naudotas atliekant tyrimą AS0006 (o vėliau ir tyrime C-OPTIMISE), todėl gauta didesnė dalis mėginių su išmatuojamu antikūnų prieš Cimzia kiekiu, taigi, ir didesne dalimi pacientų, priskiriamų teigiamų antikūnų rezultatų grupei. Tyrime AS0006 bendras pacientų, kuriems aptikta antikūnų prieš Cimzia, atvejų dažnis buvo 97 % (248 iš 255 pacientų) po iki 52 savaičių gydymo. Tik didžiausi titrai buvo susieti su sumažėjusia Cimzia koncentracija plazmoje, tačiau poveikis veiksmingumui stebėtas nebuvo. Panašūs rezultatai dėl antikūnų prieš Cimzia buvo gauti ir tyrime C-OPTIMISE. C-OPTIMISE rezultatai taip pat parodė, kad dozės sumažinimas iki 200 mg Cimzia kas 4 savaites nepakeitė imunogeniškumo vertinamųjų baigčių.

Apie 22 % (54 iš 248) tyrimo AS0006 pacientų, kuriems kuriuo nors metu nustatyta antikūnų prieš Cimzia, turėjo antikūnų, klasifikuojamų kaip neutralizuojančiųjų. Neutralizuojančioji antikūnų būseną tyrime C-OPTIMISE nebuvo vertinta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Certolizumabo pegolo koncentracijos plazmoje proporcingos dozei. Farmakokinetika reumatoidiniu artritu ir psoriaze sergančių pacientų organizme buvo tokia pati, kaip ir sveikų tiriamųjų.

Absorbcija

Suleisto po oda certolizumabo pegolo maksimali koncentracija plazmoje pasiekama tarp 54 ir 171 valandų po injekcijos. Certolizumabo pegolo biologinis prieinamumas (F) suleidus po oda yra maždaug 80% (nuo 76% iki 88%), palyginti su biologiniu prieinamumu suleidus jį į veną.

Pasiskirstymas

Tariamasis pasiskirstymo tūris (V/F) nustatytas 8,01 l pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, populiacijos farmakokinetine analize ir 4,71 l pacientų, sergančių plokšteline psoriaze, populiacijos farmakokinetine analize.

Biotransformacija ir eliminacija

Pegiliacija, kovalentinis PEG polimero prijungimas prie peptidų, sulėtina jų eliminaciją iš cirkuliacijos veikiant įvairiems mechanizms, įskaitant sumažėjusį inkstų klirensą, sumažėjusią proteolizę ir sumažėjusį imunogeniškumą. Atitinkamai certolizumabas pegolas yra antikūno Fab' fragmentas, sujungtas su PEG, kad galutinis plazmos pusinės Fab' eliminacijos laikas pailgėtų iki tokio, kuris prilygtų viso antikūno eliminacijos laikui. Galutinis pusinės eliminacijos fazės laikas ($t_{1/2}$) buvo maždaug 14 dienų visoms tirtoms dozėms.

Apskaičiuota, kad suleidus po oda klirensas yra 21,0 ml/val., atliekant reumatoidinio artrito populiacijos farmakokinetinę analizę su duomenų išsibarstymu 30,8% (CV) pakartotinai tiriant asmenis ir 22,0% – pakartotinai tiriant atvejus. Kai buvo vertinama taikant ankstesnį ELISA metodą, esant antikūnams prieš certolizumabą pegolą, jo klirensas padidėja maždaug tris kartus. Lyginant su asmenimis, sveriančiais 70 kg, klirensas yra 29% mažesnis pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, kurių kūno svoris 40 kg ir 38% didesnis sergantiems reumatoidiniu artritu, kurių kūno svoris 120 kg. Klirensas po poodinio pavartojimo psoriaze sergantiems pacientams buvo 14 ml/val., o kintamumas tarp tiriamųjų – 22,2 % (VK). Fab fragmentas sudarytas iš baltymo junginių ir tikėtina, kad proteolizės būdu bus suardytas iki peptidų ir amino rūgščių. Dekonjuguoto PEG komponentas greitai pašalinamas iš plazmos ir pašalinimo kiekis per inkstus nežinomas.

Ypatingosios populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Specialių klinikinių tyrimų, kuriais būtų galima nustatyti certolizumabo pegolo ar jo PEG frakcijos farmakokinetiką esant sutrikusiai inkstų funkcijai, nebuvo atlikta. Tačiau populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad asmenų, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, kreatinino klirensas nepakito. Nėra pakankamai duomenų, kad būtų galima rekomenduoti kitokį dozavimą, esant vidutiniam ir sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui. Tikėtina, kad certolizumabo pegolo polietileno glikolio (PEG) frakcijos farmakokinetika priklauso nuo inkstų funkcijos, tačiau ji nebuvo tirta pacientams, kuriems buvo sutrikusi inkstų funkcija.

Sutrikusi kepenų funkcija

Nebuvo atlikta specialių klinikinių tyrimų, norint įvertinti sutrikusios kepenų funkcijos poveikį certolizumabo pegolo farmakokinetikai.

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Specialių klinikinių tyrimų su senyvais pacientais nebuvo atlikta. Populiacijos farmakokinetikos analizės, atliktos pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, iš kurių 78 asmenys (13,2% populiacijos) buvo 65 metų amžiaus ir vyresni, o seniausias asmuo turėjo 83 metus, duomenimis,

amžius farmakokinetikai poveikio neturi. Pagal plokštelinę psoriaze sergančių suaugusių pacientų populiacijos farmakokinetikos analizę amžiaus įtakos nepastebėta.

Nėštumas

Klinikiniame tyrime 21 moteris nėštumo metu ir bent 13 savaičių po gimdymo vartojo Cimzia 200 mg arba 400 mg palaikomąją dozę kas 2 savaites arba 400 mg kas 4 savaites (žr. 4.6 skyrių).

Remiantis populiacijos FK modeliavimu, esant tirtiems dozavimo režimams sisteminės Cimzia ekspozicijos mediana buvo apskaičiuota kaip lygi 22 % (PPK) ir 36 % (C_{min}) žemesnė nėštumo metu (ir didesnis sumažėjimas stebėtas per trečiąjį trimestrą), palyginti su pagimdžiusiomis arba nenėščiomis moterimis.

Nors certolizumabo pegolio koncentracija plazmoje buvo žemesnė nėštumo metu, palyginti su laikotarpiu po gimdymo, ji vis tiek atitiko koncentracijos intervalą, stebėtą tarp nenėščių suaugusių pacienčių, sergančių psoriaze, axSpA ir reumatoidiniu artritu.

Lytis

Lyties įtakos certolizumabo pegolo farmakokinetikai nebuvo. Moterų certolizumabo pegolo sisteminė ekspozicija gali būti šiek tiek didesnė, kadangi mažėjant kūno svoriui, mažėja ir klirensas.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Remiantis II fazės ir III fazės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys pacientai, duomenimis, buvo nustatytas populiacijos ekspozicijos ir atsako ryšys tarp vidutinės certolizumabo pegolo koncentracijos plazmoje dozavimo intervalu (C_{avg}) ir veiksmingumo (patyrusių atsaką ACR 20 apibrėžtis). Tipiška C_{avg}, kuri sukelia pusę maksimalios galimybės, kad bus ACR 20 atsakas (EC₅₀) buvo 17 µg/ml (95% PI: 10-23 µg/ml). Panašiai ir remiantis III fazės klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo psoriaze sergantys pacientai, duomenimis, nustatytas populiacijos ekspozicijos ir atsako sąryšis tarp vidutinės certolizumabo pegolo koncentracijos plazmoje ir PASI su EC₉₀ rodikliu 11,1 µg/ml.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pagrindiniai ikiklinikiniai saugumo tyrimai buvo atlikti su *cynomolgus* beždžionėmis. Žiurkių ir beždžionių, skiriant dozes, didesnes negu žmonėms, histopatologiniai tyrimai parodė ląstelių, daugiausia makrofagų, vakuolizaciją kai kuriuose organuose (limfmazgiuose, injekcijos vietoje, blužnyje, antinksčiuose, gimdoje, gimdos kaklelyje, smegenų kraujagysliniame rezginyje ir epitelinėse kraujagyslinio rezginio ląstelėse). Tikėtina, kad šis pakitimas buvo dėl PEG frakcijos pasisavinimo ląstelėse. Žmogaus vakuolizuotų makrofagų funkcijos tyrimai *in vitro* parodė, kad visos jų tirtos funkcijos išliko. Tyrimų su žiurkėmis duomenimis, davus vienkartinę PEG dozę, > 90% buvo pašalinta per 3 mėnesius. Daugiausia buvo pašalinama su šlapimu.

Certolizumabas pegolas kryžmiškai nereaguoja su graužikų NNF. Todėl reprodukcinio toksiškumo tyrimai buvo atlikti su homologiniu reagentu, atpažįstančiu žiurkių NNF. Šių duomenų svarba, vertinant pavojų žmogui gali būti nedidelė. Skiriant pegiliuoto graužikų antikūno prieš žiurkių NNFα Fab (cTN3 PF), po ilgalaikio NNFα slopinimo nebuvo stebima nepageidaujamo poveikio vaikingoms žiurkių patelėms, jų vaisingumui, embrio-fetaliniams, peri- ir postnataliniams reprodukcijos rodikliams. Žiurkių patinams buvo stebėtas spermatozoidų judrumo sumažėjimas ir spermatozoidų skaičiaus mažėjimo tendencija.

Pasiskirstymo tyrimai parodė, kad cTN3 PF patekimas per placentą į vaisiaus kraujotaką ir per pieną naujagimiui yra nereikšmingas. Certolizumabas pegolas nesijungia prie žmonių naujagimių Fc receptoriaus (FcRn). Žmogaus uždarojo placentos perdavimo modelio *ex vivo* duomenimis nustatytas nedidelis ar nereikšmingas perdavimas į embriono ertmę. Be to, bandymai su nuo FcRn priklausoma transcitoze žmogaus FcRn transfekuotose ląstelėse parodė, kad patekimas yra nereikšmingas (žr. 4.6 skyrių).

Ikiklinikinių tyrimų metu nebuvo pastebėta jokio mutageninio ar klastogeninio poveikio. Certolizumabo pegolo kancerogeniškumo tyrimai nebuvo atlikti.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio acetatas
Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Taip pat žr. 6.4 skyrių, kuriame nurodytas tinkamumo laikas laikant kambario temperatūroje iki 25 °C.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Užpildyti švirkštai gali būti laikomi kambario temperatūroje (iki 25 °C) vieną iki 10 dienų laikotarpį, apsaugant nuo šviesos. Šiam laikotarpiui pasibaigus užpildytus švirkštus **būtina panaudoti arba išmesti**.

6.5 Talpyklės pobūdis ir josturiny

1 ml užpildytas švirkštas (I tipo stiklo) su stūmoklio kamščiu (bromobutilo guma), kuriame yra 200 mg certolizumabo pegolo. Apsauginis adatos gaubtas yra stireno butadieno guma, kurioje yra natūralaus kaučiuko latekso darinio (žr. 4.4 skyrių).

Pakuotės dydžiai: 2 užpildyti švirkštai ir 2 alkoholiu sumirkyti tamponai.

Sudėtinės pakuotės, kuriose yra 6 (3 pakuotės po 2) užpildyti švirkštai ir 6 (3 pakuotės po 2) alkoholiu sumirkyti tamponai.

Sudėtinės pakuotės, kuriose yra 10 (5 pakuotės po 2) užpildytų švirkštų ir 10 (5 pakuotės po 2) alkoholiu sumirkytų tamponų.

Pakuotės dydžiai: 2 užpildyti švirkštai su adatų apsaugomis ir 2 alkoholiu sumirkyti tamponai (naudoti tik sveikatos priežiūros specialistams).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsami paruošimo ir vartojimo instrukcija Cimzia užpildytame švirkšte pateikiama pakuotės lapelyje.

Šis vaistinis preparatas tinkamas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Briuselis
Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS(-IAI)

EU/1/09/544/001

EU/1/09/544/002

EU/1/09/544/003

EU/1/09/544/004

9. REGISTRACIJOS / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. spalio 1 d.

Paskutinio perregistravimo data 2014 m. gegužės 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviena 1 ml užpildytame švirkštiklyje yra 200 mg certolizumabo pegolo.

Certolizumabas pegolas yra rekombinantinis humanizuotas antikūno Fab' fragmentas prieš naviko nekrozės faktorių alfa (NNFα), ekspresuojamas *Escherichia coli* ir sujungtas su polietileno glikoliu (PEG).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija)

Skaidrus ar opalescuojantis, bespalvis arba geltonas tirpalas. Paruošto tirpalo pH yra apie 4,7.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatooidinis artritas

Cimzia ir metotreksato (MTK) derinys skiriamas:

- suaugusių pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu reumatooidiniu artritu (RA), kurių reakcija į ligą modifikuojančius antireumatinis vaistus (LMARV), įskaitant MTK, buvo nepakankama, gydymui. Tais atvejais, kai netoleruojamas MTK ar kai negalima tęsti gydymo MTK, galima gydyti vien tik Cimzia
- sunkaus, aktyvaus ir progresuojančio RA gydymui suaugusiesiems, dar negydytiems MTK ar kitais LMARV.

Cimzia, vartojamas kartu su MTK, sumažina sąnarių pažeidimo progresavimą (rentgenologinio tyrimo duomenimis) ir pagerina jų funkciją.

Ašinis spondiloartritas

Cimzia skirtas suaugusiems pacientams sunkaus aktyvaus ašinio spondiloartrito, pasireiškiančio toliau nurodytomis formomis, gydymui.

Ankilozinis spondilitas (AS) (dar vadinamas radiografiniu ašiniu spondiloartritu)

Suaugusiesiems, sergantiems sunkiu aktyviu ankilozinu spondilitu, kuriems stebimas nepakankamas atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU).

Ašinis spondiloartritas be radiografinių AS požymių (dar vadinamas neradiografiniu ašiniu spondiloartritu)

Suaugusiesiems, sergantiems sunkiu aktyviu ašiniu spondiloartritu be radiografinių AS požymių, bet turintiems objektyvių uždegimo požymių, remiantis padidėjusia C reaktyvinio baltymo (CRB) koncentracija ir (arba) magnetinio rezonanso tyrimo (MRT) duomenimis, kuriems stebimas nepakankamas atsakas į gydymą NVNU.

Psoriazinis artritas

Cimzia skirtas suaugusiųjų, sergančių aktyviu psoriaziniu artritu, kurių atsakas į gydymą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (LMARV) buvo nepakankamas, gydymui kartu su metotreksatu (MTK).

Tais atvejais, kai netoleruojamas metotreksatas ar kai negalima tęsti gydymo metotreksatu, galima gydyti vien tik Cimzia.

Plokštelinė psoriazė

Cimzia skirtas vidutinio sunkumo ir sunkiai plokštelinei psoriazei gydyti suaugusiems, kurie yra tinkami gauti sisteminiam gydymui.

Daugiau informacijos apie gydomąjį poveikį pateikiama 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti bei prižiūrėti gydytojas, patyręs diagnozuojant ir gydant būkles, kurių gydymui skirtas Cimzia. Pacientui turi būti duota speciali priminimo kortelė.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas, ašinis spondiloartritas, plokštelinė psoriazė

Isotinamoji dozė

Rekomenduojama pradinė Cimzia dozė suaugusiems pacientams yra 400 mg (leidžiamos 2 injekcijos po oda po 200 mg) 0, 2 ir 4 savaitėmis. Jeigu reikia, reumatoidinio artrito ir psoriazinio artrito gydymui, vartojant Cimzia, galima tęsti gydymą metotreksatu.

Palaikomoji dozė

Reumatoidinis artritas

Po pradinės dozės rekomenduojama palaikomoji Cimzia dozė suaugusiems pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, yra 200 mg kas 2 savaites. Pasireiškus klinikiniam atsakui, galima svarstyti alternatyvios palaikomosios 400 mg dozės kas 4 savaites skyrimą. Jeigu reikia, vartojant Cimzia galima tęsti gydymą metotreksatu.

Ašinis spondiloartritas

Po pradinės dozės rekomenduojama palaikomoji Cimzia dozė suaugusiems pacientams, sergantiems ašiniu spondiloartritu, yra 200 mg kas 2 savaites arba 400 mg kas 4 savaites. Praėjus bent vieneriems gydymo Cimzia metams, galima svarstyti galimybę pacientus, kurių remisija ilgalaikė, gydyti sumažinta palaikomąja 200 mg kas 4 savaites doze (žr. 5.1 skyrių).

Psoriazinis artritas

Po pradinės dozės rekomenduojama palaikomoji Cimzia dozė suaugusiems pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu, yra po 200 mg kas 2 savaites. Pasireiškus klinikiniam atsakui, galima svarstyti alternatyvios palaikomosios po 400 mg dozės kas 4 savaites skyrimą. Jeigu reikia, vartojant Cimzia galima tęsti gydymą metotreksatu.

Aukščiau nurodytoms indikacijoms turimi duomenys rodo, kad klinikinė reakcija paprastai pasiekama per 12 gydymo savaitių. Gydymo tęsimas turi būti kruopščiai apsvarstomas pacientams, kuriems nepasireiškė akivaizdi terapinė nauda per pirmąsias 12 savaitių.

Plokštelinė psoriazė

Po pradinės dozės palaikomoji Cimzia dozė plokšteline psoriaze sergantiems suaugusiems pacientams yra 200 mg kas 2 savaites. Pacientams, kurių atsakas nepakankamas, gali būti apsvarstytas 400 mg dozės skyrimas kas 2 savaites (žr. 5.1 skyrių).

Turimi plokšteline psoriaze sergančių suaugusiųjų duomenys rodo, kad klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 16 gydymo savaitių. Jeigu per pirmąsias 16 gydymo savaitių terapinės naudos požymių nėra, reikia atidžiai pergalvoti ar verta pacientams toliau tęsti gydymą. Kai kuriems pacientams, kurių pradinis atsakas dalinis, tęsiant gydymą po 16 savaitės būklė gali pagerėti.

Praleista dozė

Pacientams, kurie praleido dozę, reikia rekomenduoti susileisti sekančią Cimzia dozę iškart kai tik prisimena ir tęsti kitų dozių injekcijas, kaip nurodyta.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija (< 18 metų)

Cimzia saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra.

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Dozės koreguoti nereikia. Farmakokinetikos tyrimų duomenimis, amžius poveikio neturi (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Cimzia poveikio šioms pacientams tyrimų nebuvo atlikta. Jokių dozavimo rekomendacijų nėra (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Visas užpildyto švirkštiklio turinys (1 ml) turi būti suleistas tikrai po oda. Injekciją reikia atlikti šlaunies ar pilvo srityje.

Jeigu gydytojas nusprendžia, pacientai, atitinkamai apmokyti atlikti injekciją, gali patys susileisti Cimzia naudodami užpildytą švirkštiklį ir jei reikia, toliau prižiūrint medikams. Gydytojas turi aptarti su pacientu kuris injekcijos atlikimo būdas yra tinkamiausias.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvi tuberkuliozė ar kita sunki infekcija, pvz., sepsis ar oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas (NYHA III/IV klasė) (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcijos

Prieš pradėdant gydyti Cimzia, gydymo metu ir pabaigus gydymą, reikia atidžiai stebėti pacientus, kad būtų laiku nustatyti infekcijos, įskaitant tuberkuliozė, simptomai. Kadangi certolizumabo pegolo eliminacija gali trukti iki 5 mėnesių, pacientus reikia stebėti visą šį laikotarpį (žr. 4.3 skyrių).

Negalima pradėti gydyti Cimzia pacientų, sergančių kliniškai reikšminga aktyvia infekcine liga, įskaitant lėtines ar vietines infekcijas, kol infekcija nebus suvaldyta (žr. 4.3 skyrių).

Gydymo Cimzia metu atsiradus infekcijai, pacientus reikia atidžiai stebėti. Jei pacientams atsiranda nauja sunki infekcinė liga, gydymą Cimzia reikia nutraukti, kol infekcija nebus suvaldyta. Gydytojai turi atsargiai skirti Cimzia pacientams, kuriems yra buvę pasikartojančių ar oportunistinių infekcijų, ar tiems, kurių gretutinė būklė gali lemti infekcijos atsiradimą, įskaitant ir gydymą imunosupresantais.

Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, dėl pačios ligos ir taikomo gydymo gali nepasireikšti tipiški infekcijos simptomai, įskaitant karščiavimą. Todėl nepaprastai svarbu anksti nustatyti bet kokią infekcinę ligą, ypač sunkią, netipiskai pasireiškiančią infekciją, kad diagnozė nebūtų nustatyta per vėlai ir būtų laiku pradėtas gydymas.

Yra duomenų apie sunkias infekcines ligas, įskaitant sepsį ir tuberkuliozę (taip pat ir miliarinę, diseminuotą ar ekstrapulmoninę tuberkuliozę) ir oportunistines infekcijas (pvz., histoplazmozė, nokardijozė, kandidamiozė) pacientams, gydomiems Cimzia. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi.

Tuberkuliozė

Prieš pradėdant gydymą Cimzia, visi pacientai turi būti patikrinti dėl aktyvios ar neaktyvios (latentinės) tuberkuliozės. Itin detalios medicininiai duomenys turi būti įvertinti pacientams, sirgusiems tuberkulioze, galėjusiems turėti kontaktų su sergančiais aktyvia tuberkulioze, taip pat gydytiems ar gydomiems imunosupresantais. Visiems pacientams reikia atlikti tinkamus atrankinius tyrimus, t. y. tuberkulino odos mėginį ir krūtinės ląstos rentgenologinį tyrimą (gali būti taikomos vietinės rekomendacijos). Atliktų tyrimų rezultatus rekomenduojama surašyti į paciento priminimo kortelę. Gydytojams reikia prisiminti apie klaidingai neigiamų tuberkulino odos mėginių galimybę, ypač sunkiai sergantiems pacientams, arba tiems, kurių imuninė sistema nusilpusi.

Jei prieš pradėdant gydymą ar gydymo metu diagnozuojama aktyvi tuberkuliozė, negalima pradėti gydyti Cimzia arba gydymas turi būti nutraukiamas (žr. 4.3 skyrių).

Jei įtariama neaktyvi (latentinė) tuberkuliozė reikia pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu patirties tuberkuliozės gydyme. Visose žemiau aprašytose situacijose, gydymo Cimzia naudos/rizikos santykis turi būti kruopščiai apsvarstytas.

Jei diagnozuojama latentinė tuberkuliozė, prieš pradėdant gydyti Cimzia reikia taikyti atitinkamą tuberkuliozės gydymą, laikantis vietinių rekomendacijų.

Prieš pradėdant gydyti Cimzia, reikia apsvarstyti galimybę taikyti tuberkuliozės gydymą pacientams, kurie yra sirgę latentine ar aktyvia tuberkulioze, kuriems adekvatus gydymo kursas nebuvo patvirtintas ir jei pacientams yra svarbių rizikos veiksnių susirgti tuberkulioze, nors tuberkuliozės mėginiai yra neigiami. Prieš pradėdant gydyti Cimzia, reikia apsvarstyti ir biologinių TB mėginių taikymą, jei manoma, kad gali būti latentinė tuberkuliozės infekcija, nepaisant BCG vakcinacijos.

Nepaisant ankstesnio ar kartu skiriamo profilaktinio gydymo nuo tuberkuliozės, NNF antagonistais, įskaitant Cimzia, gydytiems pacientams pasitaikė aktyvios tuberkuliozės atvejų. Kai kuriems pacientams, kurie buvo sėkmingai gydyti dėl aktyvios tuberkuliozės, gydant Cimzia, tuberkuliozė vėl atsinaujino.

Pacientus reikia perspėti, kad kreiptųsi į gydytoją, jei gydymo Cimzia metu ar po gydymo pasireikštų tuberkuliozės infekcijai būdingi požymiai arba simptomai (pvz., nuolatinis kosulys, išsekimas/svorio netekimas, subfebrili temperatūra, vangumas).

Virusinio hepatito B (HBV) atsinaujinimas

NNF antagonistais, taip pat certolizumabu pegolu gydomiems pacientams, kurie yra lėtiniai viruso nešiotojai (pvz. paviršiaus antigenas teigiamas), pasireiškė hepatito B atsinaujinimas. Kai kuriais atvejais baigėsi mirtimi.

Prieš pradėdant gydymą Cimzia, pacientai turi būti ištirti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kuriems yra gautas teigiamas HBV infekcijos tyrimo rezultatas, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties.

HBV nešiotojai, kuriems reikalingas gydymas Cimzia, gydymo metu ir keletą mėnesių jį užbaigus, turi būti atidžiai stebimi, ar neatsirado aktyvaus HBV požymių ir simptomų. Nėra pakankamai duomenų, kaip išvengti HBV atsinaujinimo šį virusą nešiojantiems pacientams, gydomiems priešvirusiniais vaistiniais preparatais kartu su NNF antagonistais. Pacientams, kuriems atsinaujina HBV, gydymas Cimzia turi būti nutrauktas ir pradėtas veiksmingas priešvirusinis gydymas kartu su tinkamu palaikomuoju gydymu.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferacinės ligos

Galimas NNF antagonistų vaidmuo piktybinių auglių išsivystymui nėra žinomas. Atsargiai reikia skirti NNF antagonistus pacientams, kuriems yra buvę piktybinių navikų, ir reikia gerai apsvarstyti, ar toliau gydyti tuos pacientus, kuriems atsiranda piktybinių ligų.

Turimais duomenimis negalima atmesti galimo limfomos, leukemijos ar kitų piktybinių navikų atsiradimo pavojaus pacientams, gydytiems NNF antagonistais.

Klinikinių Cimzia ir kitų NNF antagonistų tyrimų metu buvo pastebėta, kad pacientams, vartojusiems NNF antagonistų, buvo daugiau limfomų ir kitų piktybinių navikų atvejų negu kontrolinės grupės pacientams, vartojusiems placebo (žr. 4.8 skyrių). Po vaistinio preparato pateikimo į rinką buvo pranešta apie NNF antagonistais gydytų pacientų leukemijos atvejus. Sergantiems reumatoidiniu artritu, esant labai aktyviai uždegiminei ligai, yra didesnis pavojus susirgti limfoma ir leukemija, o tai apsunkina rizikos apskaičiavimą.

Nebuvo tirti pacientai, kurie buvo sirgę piktybiniais navikais, arba tie, kuriems gydymo Cimzia metu išsivysčius piktybiniam navikui buvo tęsiamas gydymas.

Odos vėžiai

NNF antagonistais, įskaitant certolizumabu pegolą, gydytiems pacientams buvo pastebėta melanomos ir Merkelio ląstelių karcinomos atvejų (žr. 4.8 skyrių). Visiems pacientams, o ypač turintiems odos vėžio rizikos veiksnių, rekomenduojama periodiškai ištirti odą.

Vaikų piktybiniai navikai

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką buvo pranešta apie piktybinių navikų, kai kuriais atvejais mirtinų, atvejus NNF antagonistais gydytiems vaikams, paaugliams ir jauniems suaugusiems (iki 22 metų amžiaus) (gydymas pradėtas ne vyresniems kaip 18 metų asmenims). Maždaug pusė jų buvo limfomos. Kitais atvejais pasireiškė įvairūs piktybiniai navikai, tarp jų reti piktybiniai navikai, paprastai susiję su imunosupresija. Negalima atmesti piktybinių navikų atsiradimo rizikos NNF antagonistais gydomiems vaikams ir paaugliams.

Po vaistinių preparatų pateikimo į rinką NNF antagonistų vartojusiems pacientams registruota hepatospleninės T-ląstelių limfomos atvejų. Šio reto T-ląstelių limfomos tipo ligos eiga yra labai agresyvi ir paprastai baigiasi mirtimi. Dauguma šių su NNF antagonistų vartojimu susijusių atvejų pasireiškė paaugliams ir jauniems suaugusiems vyrams, kurie sirgo Krono liga arba opiniu kolitu. Diagnozavus arba prieš nustatant diagnozę beveik visi šie pacientai kartu su NNF antagonistu vartojo imunosupresantų azatioprino ar 6-merkaptopurino. Cimzia gydomiems pacientams atmesti hepatospleninės T ląstelių limfomos atsiradimo rizikos negalima.

Lėtine obstrukcinė plaučių liga (LOPL)

Žvalgomųjų klinikinių tyrimų metu buvo įvertintas kitų NNF antagonistų, infliksimabo vartojimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL). Buvo pastebėta, kad pacientams, gydytiems infliksimabu, buvo daugiau piktybinių navikų atvejų, dažniausiai plaučių ar galvos ir kaklo srityse, lyginant su kontrolinės grupės pacientais. Visi pacientai daug rūkė. Todėl reikia atsargiai vartoti NNF antagonistų LOPL sergantiems pacientams, taip pat pacientams, kuriems yra padidėjęs pavojus susirgti piktybiniais navikais dėl didelio rūkymo.

Stazinis širdies nepakankamumas

Cimzia negalima vartoti esant vidutinio sunkumo ar sunkiam širdies nepakankamumui (žr. 4.3 skyrių). Atliekant klinikinius tyrimus su kitais NNF antagonistais, buvo pastebėtas staziniu širdies

nepakankamumu sergančių pacientų būklės pablogėjimas ir padidėjęs mirštamumas nuo stazinio širdies nepakankamumo. Taip pat buvo duomenų apie stazinį širdies nepakankamumą reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, gydomiems Cimzia. Pacientams, kuriems yra lengvas širdies nepakankamumas (NYHA I/II klasė), Cimzia reikia vartoti atsargiai. Pacientams, kuriems atsiranda ar pasunkėja stazinio širdies nepakankamumo požymiai, gydymas Cimzia turi būti nutrauktas.

Kraujodaros organų reakcijos

Pranešimai apie pasireiškusius pancitopenijos, įskaitant aplastinę anemiją, atvejus, gydant NNF antagonistais, buvo reti. Gydant Cimzia pasitaikė nepageidaujamų reiškinių, susijusių su kraujodaros sistema, įskaitant mediciniškai reikšmingą citopeniją (leukopenija, pancitopenija, trombocitopenija) (žr. 4.8 skyrių). Visus pacientus reikia informuoti, kad jie nedelsdami kreiptųsi į gydytoją, jei gydant Cimzia jiems pasireiškia požymių ir simptomų, kurie gali būti susiję su kraujo pokyčiais ar infekcijomis (pvz., nuolatinis karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas, blyškumas). Nustačius, kad yra reikšmingų kraujodaros organų veiklos pokyčių, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti šių pacientų gydymą Cimzia.

Nervų sistemos reiškiniai

Vartojant NNF antagonistus, retais atvejais pasireiškė ar paūmėjo demielinizuojančių ligų klinikiniai simptomai ir atsirado jų rentgenologiniai požymiai, įskaitant išsėtinę sklerozę. Prieš pradedant gydymą Cimzia, turi būti kruopščiai apsvarstytas gydymo NNF antagonistais naudos ir rizikos santykis pacientams, anksčiau sirgusiems demielinizuojančiomis ligomis arba joms pasireiškus neseniai. Gydant Cimzia retais atvejais buvo pastebėta nervų sistemos sutrikimų, įskaitant traukulius, neuritą ir periferinę neuropatiją.

Padidėjęs jautrumas

Sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų vartojant Cimzia pasireiškė retai. Kai kurios iš jų pasireiškė po pirmosios Cimzia dozės pavartojimo. Jei atsiranda padidėjusio jautrumo reakcija, reikia tuoj pat nutraukti Cimzia vartojimą ir pradėti atitinkamą gydymą.

Duomenų apie Cimzia vartojimą pacientams, kuriems yra buvę sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų gydant kitais NNF antagonistais nepakanka, todėl tokius pacientus reikia gydyti atsargiai.

Jautrumas lateksui

Apsauginio adatos gaubto, esančio Cimzia užpildyto švirkštiklio nuimamojo dangtelio viduje, sudėtyje yra natūralaus kaučiuko latekso darinio (žr. 6.5 skyrių). Sąlytis su natūralaus kaučiuko lateksu gali sukelti sunkias alergines reakcijas lateksui jautriems asmenims. Cimzia užpildyto švirkštiklio nuimamajame adatos dangtelyje antigeninio latekso baltymo iki šiol nebuvo aptikta. Vis dėlto negalima visiškai atmesti potencialios rizikos, kad lateksui jautriems asmenims gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcijos.

Imunosupresija

Kadangi navikų nekrozės faktorius (NNF) sukelia uždegimą ir moduliuoja ląstelinį imuninį atsaką, yra galimybė, kad NNF antagonistai, įskaitant Cimzia, gali sukelti organizmo imunosupresiją ir paveikti apsigynimą nuo infekcijų ir piktybinių navikų.

Autoimunitetas

Gydant Cimzia gali susidaryti antikūnų, prieš branduolio antigenus (angl. ANA), retai gali išsivystyti į vilkligę panašus sindromas (žr. 4.8 skyrių). Ilgalaikio gydymo Cimzia poveikis autoimuninių ligų atsiradimui nežinomas. Jei Cimzia gydomiems pacientams pasireiškia į vilkligę panašus sindromas, gydymą reikia nutraukti. Cimzia nebuvo tirta pacientų populiacijoje, kurioje yra buvę susirgimų vilklige (žr. 4.8 skyrių).

Skiepai

Cimzia gydytus pacientus galima skiepyti vakcinomis, išskyrus gyvosiomis vakcinomis. Nėra duomenų apie Cimzia gydomų pacientų atsaką į vakcinavimą gyvosiomis vakcinomis ar apie antrinę infekcijos perdavimą skiepijant gyvąja vakcina. Gyvosios vakcinos neturi būti vartojamos kartu su Cimzia.

Placebo kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys reumatoidiniu artritu, tarp Cimzia ir placebo vartojusių pacientų buvo stebimas panašus antikūnų atsakas, kai pneumokokinė polisacharidinė vakcina ir gripo vakcina buvo skiriamos kartu su Cimzia. Pacientams, vartojusiems Cimzia kartu su metotreksatu, buvo stebimas silpnėjęs humoralinis atsakas, lyginant su pacientais, vartojusiais tik Cimzia. Klinikinė šio poveikio reikšmė nežinoma.

Kitų biologinių preparatų vartojimas

Klinikinių tyrimų metu vartojant anakinrą (interleukino-1 antagonistą) arba abataceptą (CD28 moduliatorių) kartu su kitu NNF antagonistu etanerceptu, pasitaikė neutropenija bei sunkių infekcijų ir nebuvo pastebėta didesnės naudos, nei gydant vienu NNF antagonistu. Atsižvelgiant į nepageidaujamų reiškinių pobūdį gydant kitu NNF antagonistu, o taip pat abataceptu ir anakinra, manoma, kad panašus toksinis poveikis gali būti derinant anakinrą ar abataceptą ir kitus NNF antagonistus. Todėl nerekomenduojama certolizumabo pegolo vartoti kartu su anakinra ar abataceptu (žr. 4.5 skyrių).

Chirurgija

Saugumo patirties apie Cimzia vartojimą pacientams, kuriems yra atliktos chirurginės procedūros, nepakanka. Jei planuojamos chirurginės procedūros, reikia atsižvelgti į certolizumabo pegolo 14 dienų pusinės eliminacijos laiką. Pacientai, kuriems gydymo Cimzia metu reikalingos chirurginės procedūros, turi būti atidžiai stebimi dėl galimos infekcijos ir turi būti imtasi atitinkamų priemonių.

Dalinio aktyvinto tromboplastino laiko tyrimas (DATL)

Pacientams, gydomiems Cimzia, kinta kai kurie kraujo krešėjimo tyrimai. Cimzia gali sąlygoti klaidingai didesnius DATL tyrimo rezultatus pacientams, kuriems nėra kraujo krešėjimo sutrikimų. Šis poveikis buvo pastebėtas atliekant dalinio tromboplastino laiko – *lupus* antikoagulianto (LA) mėginį ir standartinio tikslinio dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (STA-DATL) automatinį mėginį iš *Diagnostica Stago* bei *HemosIL APTT-SP* skysčio ir *HemosIL* liofilizuoto silicio dioksido mėginius iš *Instrumentation Laboratories*. Kiti DATL tyrimai taip pat gali būti paveikti. Nėra duomenų, kad Cimzia turi kokią nors poveikį kraujo krešėjimui *in vivo*. Jei pacientas gydomas Cimzia, reikia labai atsargiai interpretuoti nenormalius kraujo krešėjimo mėginius. Nebuvo pastebėta poveikio trombino laiko (TL) ir protrombino laiko (PL) tyrimams.

Senyvi pacientai

Klinikinių tyrimų metu infekcijų paplitimas tarp vyresnių nei 65 metų amžiaus asmenų buvo akivaizdžiai didesnis, palyginti su jaunesniais asmenimis, nors patirtis yra ribota. Senyvus pacientus reikia gydyti atsargiai ir skirti ypatingą dėmesį dėl infekcijos atsiradimo.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis kartu vartojamas metotreksatas, kortikosteroidai, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) ir analgetikai neturėjo poveikio certolizumabo farmakokinetikai.

Nerekomenduojama kartu su certolizumabu pegolu vartoti anakinros ar abatacepto (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant Cimzia kartu su metotreksatu, metotreksato farmakokinetikai didesnio poveikio nebuvo. Lyginant atliktų tyrimų duomenis certolizumabo pegolo farmakokinetika buvo tokia pat kaip sveikų žmonių.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Cimzia vartojančioms pacientėms reikia apsvaistinti vaisingoms moterims tinkamą kontracepcijos metodą. Jeigu moteris planuoja nėštumą, reikia įvertinti klinikinį poreikį tęsti gydymą Cimzia. Jei nuspręsta pašalinti Cimzia iš organizmo iki pastojimo, kontracepciją reikia tęsti 5 mėnesius po paskutinės Cimzia dozės (žr. 5.2 skyrių).

Nėštumas

Duomenys apie žmones

Daug nėščių moterų tyrimų duomenų (daugiau kaip 1 500 nėštumų, kai Cimzia buvo vartojamas per pirmąjį trimestrą) apie perspektyviai registruotus nėštumus, kurių baigtys žinomos, nerodo poveikio įgimtoms formavimosi ydoms arba toksinio poveikio vaisiui / naujagimiui. Vyksta nuolatinis duomenų rinkimas iš farmakologinio budrumo atvejų pranešimų ir nėštumo registro.

Nėštumo registro (tyrimas OTIS) duomenimis Cimzia bent pirmąjį trimestrą gydytų moterų gyvų gimusių kūdikių sunkių apsigimimų dalis buvo 15 iš 132 (11,4 %), o tų pačių indikacijų ligomis sirgusių, bet Cimzia negydytų moterų atveju – 8 iš 126 (6,3 %) (santykinė rizika – 1,85; 95 % PI 0,74–4,60). Panašus santykis buvo stebėtas, kai Cimzia gydytos moterys buvo palygintos su moterimis, nesergančiomis ligomis, atitinkančiomis patvirtintas Cimzia indikacijas (dalys – 10 iš 126 (7,9 %), o santykinė rizika – 1,65; 95 % PI 0,75–3,64). Nebuvo nustatytas joks sunkių arba nesunkių apsigimimų modelis.

Nebuvo aiškių skirtumų tarp Cimzia gydytos grupės ir abiejų palyginamųjų grupių pagal savaiminio persileidimo, sunkių arba oportunistinių infekcijų, paguldymo į ligoninę, nepageidaujamų reakcijų į vakciną rodiklius, kai vaikai buvo stebimi iki 5 metų amžiaus. Cimzia grupėje nebuvo fiksuota negyvų kūdikių gimimo arba nėštumo nutrūkimo atvejų, o ligos nepaveiktoje grupėje buvo 2 negyvų kūdikių gimimo ir 3 nėštumo nutrūkimo atvejai. Tyrimo metodologinis ribotumas, įskaitant mažą imties dydį ir nerandomizuotą modelį, gali turėti įtakos duomenų vertinimui.

Klinikiniame tyrime ištyrus 21 moterį, kuri nėštumo metu vartojo Cimzia, certolizumabo pegolio koncentracija plazmoje atitiko ribas, stebėtas nenėščių suaugusių pacienčių atveju (žr. 5.2 skyrių).

Klinikiniame tyrime 16 moterų nėštumo metu buvo gydomos certolizumabo pegoliu (200 mg kas 2 savaites arba 400 mg kas 4 savaites). Certolizumabo pegolio koncentracija plazmoje buvo išmatuota 14 kūdikių gimimo metu. Iš jų 13 kūdikių nustatyta koncentracija buvo žemesnė už kiekybinio įvertinimo ribą (ŽKĮR), o vieno – 0,042 µg/ml, kai kūdikio ir motinos plazmos santykis gimimo metu buvo 0,09 %. 4 ir 8 savaitę certolizumabo pegolio koncentracija visų kūdikių kraujyje buvo ŽKĮR. Mažos certolizumabo pegolio koncentracijos kūdikių plazmoje lygio klinikinė reikšmė kūdikiams nežinoma. Prieš vartojant gyvas arba gyvas susilpnintas vakcinas (pvz., BCG vakciną), rekomenduojama palaukti bent 5 mėnesius po paskutinio karto, kuomet motina vartojo Cimzia nėštumo metu, nebent skiepijimo nauda aiškiai viršija gyvų arba gyvų susilpnintų vakcinų vartojimo teorinę riziką kūdikiams.

Duomenys apie gyvūnus

Tyrimai su gyvūnais naudojant graužikų antikūną, prieš žiurkių NNFα, neparodė žalingo poveikio vaisingumui arba vaisiaus vystymuisi. Tačiau to nepakanka, kad būtų galima atmesti žalingą poveikį žmogaus reprodukinei sistemai (žr. 5.3 skyrių). Kadangi Cimzia slopina NNFα, vartojamas nėštumo metu, jis gali sutrikdyti normalų naujagimio imuninį atsaką.

Ikiklinikinių tyrimų duomenimis per placenta prasiskverbia mažas arba nereikšmingas certolizumabo pegolo homologinio Fab fragmento (ne Fc regionas) kiekis (žr. 5.3 skyrių).

Cimzia galima vartoti nėštumo metu tik esant klinicinei būtinybei. Dozės koreguoti nereikia.

Žindymas

Cimzia gali būti vartojamas žindymo metu.

Klinikinio tyrimo metu 17 žindyvių, kurios buvo gydomos Cimzia, certolizumabo pegolo iš plazmos į motinos pieną pateko minimaliai. Motinai skirtos certolizumabo pegolo dozės dalis, pasiekianti kūdikio organizmą per 24 valandas, buvo nuo 0,04 % iki 0,30 %. Be to, kadangi certolizumabas pegolas yra baltymas, kuris išgertas yra suskaidomas virškinimo trakte, manoma, jog absoliutus biologinis prieinamumas žindomam kūdikiui yra labai mažas.

Vaisingumas

Vyriškos lyties graužikams buvo pastebėtas spermatozoidų judrumo sumažėjimas ir spermatozoidų skaičiaus mažėjimo tendencija (žr. 5.3 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu, skirtų įvertinti certolizumabo pegolo poveikį spermos kokybės rodikliams, atsitiktinių imčių būdu 20 sveikų vyrų buvo suleista vienkartinė 400 mg certolizumabo pegolo ar placebo dozė po oda. Per 14 stebėjimo periodo savaitių jokio certolizumabo pegolo poveikio spermos kokybės rodikliams lyginant su placebo nepastebėta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Cimzia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Vartojant Cimzia gali pasireikšti svaigulys (įskaitant svaigimą (*vertigo*), regėjimo sutrikimą ir nuovargį) (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Reumatoidinis artritas

Kontroliuojamųjų ir atvirų tyrimų, trukusių ne ilgiau kaip 92 mėnesius, metu Cimzia poveikis buvo tiriamas 4049 pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu.

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu pacientams, kurie vartojo Cimzia, ekspozicija buvo maždaug 4 kartus ilgesnė negu placebo grupėje. Šis ekspozicijos skirtumas pirmiausiai atsirado dėl to, kad pacientai, kurie gavo placebo, iš tyrimo pasitraukė anksti. Be to, tyrimų RA-I ir RA-II metu buvo privaloma sąlyga pašalinti iš tyrimo pacientus, kurie į gydymą nereagavo 16 savaitę, ir dauguma iš jų buvo gydomi placebo.

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu 4,4% pacientų, gydytų Cimzia, ir 2,7% pacientų, gavusių placebo, gydymas buvo nutrauktas dėl šalutinių reiškinių.

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases priklausė skyriui „Infekcijos ir infestacijos“ ir pasireiškė 14,4% pacientų, gydytų Cimzia, bei 8,0% pacientų, gavusių placebo. Nepageidaujamos reakcijos, priskiriamos skyriui „Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai“, pasireiškė 8,8% pacientų, gydytų Cimzia, ir 7,4% pacientų, gavusių placebo. Nepageidaujamos reakcijos, priskiriamos skyriui „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“, pasireiškė 7,0% pacientų, gydytų Cimzia, ir 2,4% pacientų, gavusių placebo.

Ašinis spondiloartritas

Klinikinio tyrimo AS001, trukusio ne ilgiau kaip 4 metus, įskaitant 24 savaitių trukmės placebo kontroliuojamą fazę, po kurios buvo 24 savaitių trukmės aklos dozės periodas ir 156 savaitių trukmės atviro gydymo periodas, metu Cimzia poveikis pirmąsyk buvo tiriamas 325 pacientams, sergantiems aktyviu ašiniu spondiloartritu (įskaitant ankilozinį spondilitą ir neradiografinį ašinį spondiloartritą). Vėliau Cimzia poveikis buvo tiriamas 317 pacientų, sergančių neradiografiniu ašiniu spondiloartritu, 52 savaitių placebo kontroliuojamame tyrime (AS0006). Cimzia poveikis taip pat buvo tiriamas pacientams, sergantiems ašiniu spondiloartritu (įskaitant ankilozinį spondilitą ir neradiografinį ašinį spondiloartritą) iki 96 savaitių trukusiame klinikiniame tyrime, kurį sudarė 48 savaitių trukmės atvirojo gydymo parengiamoji fazė (N = 736), po kurios ėjo 48 savaitių placebo kontroliuojama fazė (N = 131) ilgalaikės remisijos pacientams (C-OPTIMISE). Cimzia buvo tirtas ir 96 savaitių trukmės atvirojo gydymo tyrime su 89 pacientais, sergančiais ašiniu spondiloartritu (angl. axSpA), kuriems anksčiau dokumentuota priekinio uveito paūmėjimų. Visų keturių tyrimų metu šių pacientų saugumo duomenys atitiko sergančiųjų reumatoidiniu artritu ir anksčiau vartojusiųjų Cimzia saugumo duomenis.

Psoriazinis artritas

Klinikinio tyrimo PsA001, trukusio ne ilgiau kaip 4 metus, įskaitant 24 savaitių trukmės placebo kontroliuojamą fazę, po kurios buvo 24 savaitių trukmės aklos dozės periodas ir 168 savaitių trukmės atviro gydymo periodas, metu Cimzia poveikis buvo tiriamas 409 pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu. Pacientų, sergančių psoriaziniu artritu, kurie buvo gydyti Cimzia, saugumo duomenys atitiko sergančiųjų reumatoidiniu artritu saugumo duomenis ir ankstesnę Cimzia vartojimo patirtį.

Plokštelinė psoriazė

Cimzia tirta kontroliuojamų ir atvirojo gydymo iki 3 metų trukmės tyrimų, kuriuose dalyvavo 1 112 pacientų, metu. Vykdamas III fazės programą, po pradinio ir palaikomojo laikotarpio ėjo 96 savaitių atvirojo gydymo laikotarpis (žr. 5.1 skyrių). Ilgalaikis Cimzia saugumo profilis vartojant 400 mg kas 2 savaites ir 200 mg kas 2 savaites paprastai buvo panašus ir atitiko ankstesnę Cimzia vartojimo patirtį.

Kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose iki 16 savaitės sunkių nepageidaujamų reiškinių patyrusių pacientų dalis Cimzia grupėje buvo 3,5 %, o placebo grupėje – 3,7 %.

Kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių nutraukusių pacientų dalis Cimzia grupėje buvo 1,5 %, o placebo grupėje – 1,4 %.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta iki 16 savaitės, buvo infekcijų ir infestacijų organų sistemos klasės; apie jas pranešė 6,1 % Cimzia vartojusių ir 7 % placebo vartojusių pacientų; bendruosius sutrikimus ir vartojimo vietos pažeidimus patyrė 4,1 % Cimzia vartojusių ir 2,3 % placebo vartojusių pacientų, o odos ir poodinio audinio sutrikimus – 3,5 % Cimzia vartojusių ir 2,8 % placebo vartojusių pacientų.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, atsižvelgiant į placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų patirtį ir atvejus vaistui jau esant rinkoje, bent galimai susijusius su Cimzia, išvardytos tolesnėje 1 lentelėje pagal dažnį ir organų sistemos klasę. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų metu ir po vaisto pateikimo į rinką

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas	Bakterinės infekcijos (įskaitant abscesą,), virusinės infekcijos (įskaitant juosiančiąją pūslelinę, papilomos virusą, gripą)
	Nedažnas	Sepsis (įskaitant daugybinių organų nepakankamumą, sepsinį šoką), tuberkuliozė (įskaitant miliarinę, diseminuotą ir ekstrapulmoninę tuberkuliozė), grybelinės infekcijos (įskaitant oportunistines)
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Nedažnas	Kraujo ir limfinės sistemos piktybiniai navikai (įskaitant limfomą ir leukemiją), solidiniai organų navikai, odos vėžiai (ne melanoma), priešvėžiniai susirgimai (įskaitant burnos leukoplakiją, melanocitų kilmės apgamus), gerybiniai augliai ir cistos (įskaitant odos papilomą)
	Retas	Virškinimo trakto navikai, melanoma
	Dažnis nežinomas	Merkelio ląstelių karcinoma*, Kapoši sarkoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	Eozinofiliniai sutrikimai, leukopenija (įskaitant neutropeniją, limfopeniją)
	Nedažnas	Anemija, limfadenopatija, trombocitopenija, trombocitozė
	Retas	Pancitopenija, splenomegalija, eritrocitozė, morfologiniai baltųjų kraujo kūnelių pokyčiai
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Vaskulitai, raudonoji vilkligė, padidėjęs jautrumas vaistams (įskaitant anafilaksinį šoką), alerginės ligos, teigiami autoantikūnų mėginiai
	Retas	Angioneurozinė edema, sarkoidozė, seruminė liga, panikulitas (įskaitant mazginę raudonę), dermatomiozito simptomų pasunkėjimas**
Endokrininiai sutrikimai	Retas	Skydliaukės sutrikimai
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Nedažnas	Elektrolitų pusiausvyros sutrikimai, dislipidemija, apetito sutrikimai, svorio pokyčiai
	Retas	Hemosiderozė
Psichikos sutrikimai	Nedažnas	Nerimas ir nuotaikos sutrikimai (įskaitant susijusius simptomus)
	Retas	Mėginimas nusižudyti, delyras, mąstymo sutrikimas
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Galvos skausmas (įskaitant migreną), jutimo sutrikimai
	Nedažnas	Periferinės neuropatijos, svaigulys, tremoras
	Retas	Traukuliai, galvinių nervų uždegimas, sutrikusi koordinacija ar pusiausvyra
	Dažnis nežinomas	Išsėtinė sklerozė*, Guillain-Barre sindromas*
Akių sutrikimai	Nedažnas	Regėjimo sutrikimai (įskaitant pablogėjusią regą), akių ir akies voko uždegimas, ašarojimo sutrikimai
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažnas	Spengimas ausyse, svaigimas (<i>vertigo</i>)
Širdies sutrikimai	Nedažnas	Kardiomiopatijos (įskaitant širdies nepakankamumą), išeminiai vainikinių arterijų sutrikimai, aritmijos (įskaitant prieširdžių virpėjimą), palpitacija
	Retas	Perikarditas, atrioventrikulinė blokada

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija
	Nedažnas	Kraujavimas (bet kurios vietos), hiperkoaguliacija (įskaitant tromboflebitą, plaučių arterijos emboliją), apalpinimas, edema (įskaitant periferinę, veido), kraujosrūvos (įskaitant hematoma, petechijas)
	Retas	Galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, arteriosklerozė, <i>Reino</i> fenomenas, marmuruota oda, teleangiektazija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nedažnas	Astma ir į ją panašūs simptomai, eksudatas pleuros ertmėje, stazė ir uždegimas kvėpavimo takuose, kosulys
	Retas	Intersticinė plaučių liga, pneumonitas
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Pykinimas
	Nedažnas	Ascitas, opos virškinimo trakte ir perforacija, virškinimo trakto uždegimas (bet kurios vietos), stomatitas, dispepsija, pilvo pūtimas, burnos ir gerklės džiūvimas
	Retas	Rijimo sutrikimai, žarnyno hiperkinezija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas	Hepatitis (įskaitant kepenų fermentų padidėjimą)
	Nedažnas	Hepatopatija (įskaitant kepenų cirozę), cholestazė, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje
	Retas	Tulžies pūslės akmenys
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Bėrimas
	Nedažnas	Išplikimas, naujai atsiradusi žvynelinė ar jos pablogėjimas (įskaitant delnų ir pėdų pustulinę žvynelinę) ir panašios būklės, dermatitas ir egzema, prakaito liaukų sutrikimai, odos opos, padidėjęs jautrumas šviesai, aknė, odos spalvos pokyčiai, odos sausmė, nago ir nago guolio pokyčiai
	Retas	Odos lupimasis ir pleiskanojimas, pūslinės būklės, plaukų struktūros sutrikimai, Stivenso-Džonsono (angl. <i>Stevens-Johnson</i>) sindromas**, daugiaformė eritema**, lichenoidinės reakcijos
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nedažnas	Raumenų sutrikimai, padidėjęs kreatino fosfokinazės aktyvumas kraujyje
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažnas	Inkstų veiklos sutrikimas, kraujas šlapime, šlapimo pūslės ir šlaplės sutrikimai
	Retas	Nefropatija (įskaitant nefritą)
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažnas	Menstruacinio ciklo ir kraujavimo iš gimdos sutrikimai (įskaitant amenorėją), krūtų sutrikimai
	Retas	Lytinės funkcijos sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Karščiavimas, skausmas (bet kurios vietos), astenija, niežėjimas (bet kurios vietos), injekcijos vietos reakcijos
	Nedažnas	Šalčio krėtimas, į gripą panaši liga, pakitęs temperatūros pojūtis, naktinis prakaitavimas, veido paraudimas
	Retas	Fistulė (bet kurios vietos)
Tyrimai	Nedažnas	Šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas, krešėjimo laiko pailgėjimas
	Retas	Padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Nedažnas	Odos pažeidimai, pablogėjęs gijimas

*Šie reiškiniai buvo susiję su NNF klasės antagonistais, bet paplitimo dažnis, vartojant certolizumabo pegolo, nežinomas.

**Šie reiškiniai buvo susiję su NNF klasės antagonistais.

Vartojant Cimzia kitomis indikacijomis nedažnai buvo pastebėta dar tokių nepageidaujamų reakcijų: virškinimo trakto stenozė ir obstrukcija, bendras fizinės sveikatos būklės pablogėjimas, spontaniškas abortas ir azoospermija.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Placebu kontroliuojamų reumatoidinio artrito tyrimų metu naujų infekcijų atvejų pasireiškimo dažnis Cimzia gydytų pacientų grupėje buvo 1,03 atvejo paciento metams, o placebo grupėje – 0,92 atvejo paciento metams. Infekcijos pirmiausiai buvo šios: viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, šlapimo takų infekcijos, apatinių kvėpavimo takų infekcijos ir herpes viruso sukeltos infekcijos (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Placebu kontroliuojamų klinikinių reumatoidinio artrito tyrimų metu naujų sunkių infekcijų atvejų nustatyta daugiau Cimzia gydytų pacientų grupėje (0,07 atvejo paciento metams; visos dozės), lyginant su placebo grupe (0,02 atvejo paciento metams). Dažniausios sunkios infekcijos buvo pneumonija, tuberkuliozės infekcija. Sunkios infekcijos taip pat buvo invazinės oportunistinės infekcijos (pvz., pneumocistozė, grybelinis ezofagitas, nokardiozė ir išplitusi juosiančioji pūslelinė). Nėra duomenų, kad infekcijų pavojus didėja ilgėjant ekspozicijai (žr. 4.4 skyrių).

Placebu kontroliuojamų psoriazės klinikinių tyrimų metu naujų infekcijos atvejų dažnis tarp visų Cimzia gydytų pacientų buvo 1,37 atvejo per vienerius paciento metus, o tarp placebo gydytų pacientų – 1,59 atvejo per vienerius paciento metus. Labiausiai paplitusios buvo viršutinių kvėpavimo takų ir virusinės infekcijos (įskaitant pūslelinės infekcijas). Naujų sunkių infekcijų atvejų dažnis tarp visų Cimzia gydytų pacientų buvo 0,02 atvejo per vienerius paciento metus. Placebu gydytiems pacientams sunkių infekcijų nepasitaikė. Nėra įrodymų, kad infekcijų rizika būtų didesnė ekspoziciją tęsiant ilgesnį laiką.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferacinės ligos

Atliekant Cimzia RA klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 4049 pacientai, atitinkantys 9277 paciento metams, buvo nustatytas 121 piktybinių auglių atvejis, įskaitant 5 limfomos atvejus ir išskyrus odos ne melanomą. Klinikinių reumatoidinio artrito tyrimų metu skiriant Cimzia limfomų atvejų dažnis buvo 0,05/100 paciento metų, o melanomos atvejų dažnis buvo 0,08/100 paciento metų (žr. 4.4 skyrių). Klinikinio psoriazinio artrito III fazės tyrimo metu buvo nustatytas vienas limfomos atvejis.

Išskyrus ne melanominį odos vėžį, psoriazės klinikiniuose tyrimuose, kurių metu Cimzia iš viso gydyti 1 112 pacientų (tai atitinka 2 300 paciento metų), buvo užfiksuota 11 piktybinių navikų atvejų, įskaitant 1 limfomos atvejį.

Autoimuninės reakcijos

Pagrindiniuose reumatoidinio artrito tyrimuose iš tų asmenų, kurie tyrimo pradžioje buvo ANA neigiami, 16,7% gydytų Cimzia atsirado teigiami ANA titrai, palyginus su 12,0% asmenų placebo grupėje. Iš tų asmenų, kurių tyrimo pradžioje antikūnai prieš dsDNA buvo neigiami, 2,2% gydytų Cimzia atsirado teigiami antikūnų prieš dsDNA titrai, palyginus su 1,0% asmenų placebo grupėje. Ir placebo kontroliuojamų, ir atvirų pratęstų reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu nedažnai pastebėtas į raudonąją vilklę panašus sindromas. Gauta pranešimų ir apie kitas imuninės sistemos pakitimų būkles, tačiau priežastinis ryšys su Cimzia nežinomas. Ilgalaikio gydymo Cimzia poveikis autoimuninių ligų atsiradimui nežinomas.

Injekcijos vietos reakcijos

Placebu kontroliuojamų reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu 5,8% Cimzia vartojusių pacientų atsirado injekcijos vietos reakcijos, tokios kaip paraudimas, niežėjimas, hematoma, skausmas,

patinimas ar kraujosruvos, lyginant su 4,8% pacientų placebo grupėje. 1,5% pacientų, gydytų Cimzia pasireiškė skausmas injekcijos vietoje, bet nebuvo atvejo, kad dėl to būtų nutrauktas tyrimas.

Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje

Padidėjusio kreatinfosfokinazės aktyvumo kraujyje dažnis paprastai buvo didesnis pacientams, sergantiems axSpA, lyginant su sergančiais RA. Dažnis padidėjo abiejose pacientų grupėse, tiek gydytų placebo (2,8% sergantiems axSpA ir 0,4% sergantiems RA), tiek ir gydytų Cimzia (4,7% sergantiems axSpA ir 0,8% sergantiems RA). Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje axSpA tyrime dažniausiai buvo lengvas ar vidutinio sunkumo, trumpalaikis ir nežinomos klinikinės reikšmės, bet nebuvo atvejo, kad dėl to būtų nutrauktas tyrimas.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikiniai tyrimai neparodė tokio toksinio poveikio, kuris apribotų dozę. Buvo skiriamos kartotinės dozės iki 800 mg po oda bei 20 mg/kg į veną. Perdozavus rekomenduojama atidžiai stebėti pacientą, ar nepasireišk bet kokių nepageidaujamų reakcijų ar reiškinių, ir prireikus nedelsiant pradėti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, naviko nekrozės faktoriaus alfa (NNF α) inhibitoriai, ATC kodas – L04AB05.

Veikimo mechanizmas

Cimzia pasižymi didele trauka žmogaus NNF α ir susijungia esant disociacijos konstantai 90 pM. NNF α yra pagrindinis prouždegiminis citokinas, atliekantis svarbiausią vaidmenį uždegiminiame procese. Cimzia selektyviai neutralizuoja NNF α (IC₉₀ 4 ng/ml, kad nuslopintų žmogaus NNF α *in vitro* L929 pelių fibrosarkomos citotoksiškumo tyrime), bet neneutralizuoja limfotoksino α (NNF β).

Cimzia priklausomai nuo dozės neutralizuoja su membrana susijungusį ir tirpų žmogaus NNF α . Inkubuojant monocitus su Cimzia pastebėtas nuo dozės priklausomas lipopolisacharidų (LPS) indukuotų NNF α ir IL1 β produkcijos slopinimas žmogaus monocituose.

Cimzia neturi Fc (angl. *Fragment crystallizable*) imunoglobulino fragmento, kuris normaliai būna pilname antikūne, todėl neprijungia komplemento ir nesukelia nuo antikūnų priklausomo ląstelių *in vitro* sukeltos citotoksiškumo. Jis *in vitro* nesužadina iš žmogaus periferinio kraujo išskirtų monocitų ar limfocitų apoptozės ir neutrofilų degranuliacijos.

Klinikinis veiksmingumas

Reumatoidinis artritas

Cimzia veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti dviem atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamais, dvigubai aklu būdu atliktais klinikiniais tyrimais su ≥ 18 metų amžiaus pacientais, sergančiais aktyviu reumatoidiniu artritu, diagnozuotu remiantis Amerikos reumatologijos kolegijos (angl. ACR) kriterijais RA-I (RAPID 1) ir RA-II (RAPID 2). Pacientams buvo sutinę ir skaudėjo ≥ 9 sąnariai, ir jiems buvo nustatytas aktyvus RA mažiausiai prieš 6 mėnesius iki įtraukiant į tyrimą. Abiejų tyrimų metu Cimzia buvo vartojamas po oda kartu su geriamu MTK, kuris buvo vartojamas 2 mėnesius pastoviomis dozėmis mažiausiai 10 mg per savaitę trumpiausiai 6 mėnesius. Cimzia vartojimo su

kitais, ne MTK ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (LMARV) patirties nėra.

Cimzia veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti atsitiktinės imties, placebo kontroliuojamu, dvigubai aklu būdu atliktu klinikiniu tyrimu (C-EARLY), kuriame dalyvavo aktyviu RA sergantys suaugę pacientai, kuriems anksčiau nebuvo taikytas gydymas LMARV. C-EARLY tyrime dalyvavo ≥ 18 metų amžiaus pacientai, kuriems buvo sutinę bei skaudėjo ≥ 4 sąnariai ir turėjo būti diagnozuotas vidutinio sunkumo arba sunkus aktyvus ir progresuojantis RA per 1 metus (apibrėžtas pagal 2010 m. ACR/Europos Lygos prieš reumatą (EULAR) klasifikacijos kriterijus). Pacientams vidutinis laikas nuo diagnozės nustatymo iki įtraukimo į tyrimą buvo 2,9 mėn. ir jiems anksčiau nebuvo taikytas gydymas LMARV (įskaitant MTK). Abiejose, tiek Cimzia, tiek ir placebo grupėse, MTK buvo pradėtas vartoti 0 savaitę (10 mg per savaitę) ir titruotas iki didžiausios toleruojamos dozės iki 8 savaitės (buvo skiriama mažiausiai 15 mg per savaitę, daugiausiai 25 mg per savaitę) ir palaikoma visame tyrime (po 8 savaitės vidutinė MTK dozė placebo ir Cimzia grupėse buvo 22,3 mg per savaitę ir 21,1 mg per savaitę atitinkamai).

2 lentelė Klinikinių tyrimų apibūdinimas

Tyrimo numeris	Pacientų skaičius	Veiksmingas dozavimas	Tyrimo tikslai
RA-I (52 savaitės)	982	400 mg (0, 2, 4 savaitės) su MTK 200 mg ar 400 mg kas 2 savaites su MTK	Požymių bei simptomų, gydymo ir struktūrinių pažeidimų įvertinimas. Bendros pirminės vertinamosios baigtys: ACR 20 rodiklis 24 savaitę ir mTSS (angl. <i>modified Total Sharp Scores</i> – modifikuoti suminiai <i>Sharp</i> balai) pokyčiai, palyginti su pradiniais duomenimis 52 savaitę
RA-II (24 savaitės)	619	400 mg (0, 2, 4 savaitės) su MTK 200 mg ar 400 mg kas 2 savaites su MTK	Požymių ir simptomų gydymo ir struktūrinių pažeidimų įvertinimas. Pirminė vertinamoji baigtis: ACR 20 rodiklis 24 savaitę.
C-EARLY (iki 52 savaitės)	879	400 mg (0, 2, 4 savaitės) su MTK 200 mg kas 2 savaites su MTK	Požymių ir simptomų gydymo ir struktūrinių pažeidimų įvertinimas pacientams, kuriems anksčiau netaikytas gydymas LMARV. Pagrindinė vertinamoji baigtis: tiriamųjų dalis, kuriems 52 savaitę yra ilgalaikė remisija*

mTSS: *modified Total Sharp Score* – modifikuoti suminiai *Sharp* balai

*Ilgalaikė remisija 52 savaitę apibrėžta pagal DAS28 [ENG] $< 2,6$ ir 40 savaitę, ir 52 savaitę.

Požymiai ir simptomai

Klinikinių tyrimų RA-I ir RA-II rezultatai yra pateikti 3 lentelėje. Palyginti su placebo grupe, abiejų klinikinių tyrimų metu reikšmingai didesnis atsakas pagal ACR 20 ir ACR 50 buvo pasiektas jau nuo 1 ir 2 savaitės atitinkamai. Atsakas išsilaikė 52 savaitę (RA-I) ir 24 savaitę (RA-II). RA-I pradžioje aktyviam gydymui aklų būdu buvo atrinkti 783 pacientai. Praėjus 52 savaitėms, placebo kontroliuojamą gydymą baigė 508 pacientai ir dalyvavo atviro tyrimo tęsime. Iš jų, 427 pacientai baigė du metus trukusią atviro tyrimo tęsimo studiją ir Cimzia vartojo iš viso 148 savaites. Tuo metu stebimas ACR 20 atsakas buvo 91%. Pagal DAS28 (ENG) sumažėjimas (RA-I) nuo pradinių rodmenų 52 savaitę (RA-I) ir 24 savaitę (RA-II) buvo reikšmingai didesnis ($p < 0,001$) lyginant su placebo ir laikėsi 2 metus RA-I atviro tyrimo tęsime.

3 lentelė ACR atsakas RA-I ir RA-II klinikinių tyrimų metu

	RA-I tyrimas Metotreksato derinys (24 ir 52 savaitės)		RA-II tyrimas Metotreksato derinys (24 savaitės)	
Atsakas	Placebas + MTK N=199	Cimzia 200 mg + MTK kas 2 savaites N=393	Placebas + MTK N=127	Cimzia 200 mg + MTK kas 2 savaites N=246
ACR 20				
24 savaitė	14%	59%**	9%	57%**
52 savaitė	13%	53%**	N/D	N/D
ACR 50				
24 savaitė	8%	37%**	3%	33%**
52 savaitė	8%	38%**	N/D	N/D
ACR 70				
24 savaitė	3%	21%**	1%	16%*
52 savaitė	4%	21%**	N/D	N/D
Didesnis klinikinis atsakas ^a	1%	13%**		

Cimzia, palyginti su placebo: *p<0,01, **p<0,001

^a. Didesnis klinikinis atsakas apibrėžtas kaip ACR 70 atsakas kiekvieno vertinimo metu pastoviai 6 mėnesių laikotarpiu.

Buvo remiamasi *Wald* p dydžiais palyginant gydymus ir naudojantis logistine regresija su gydymo ir srities faktoriais.

Atsako procentinė išraiška pagrįsta skaičiumi asmenų, iš kurių buvo surinkti duomenys (n) iki tos vertinamosios baigties ir laiko, kurie gali skirtis nuo N.

C-EARLY tyrimas tenkino pagrindinę ir svarbiausias antrines vertinamąsias baigtis. Pagrindiniai tyrimo rezultatai pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė: C-EARLY tyrimas: procentas pacientų su ilgalaikė remisija ir ilgalaikiu mažu ligos aktyvumu 52 savaitę

Atsakas	Placebas + MTK N=213	Cimzia 200 mg + MTK N=655
Ilgalaikė remisija* (DAS28 (ENG) <2,6 abiejose 40 savaitę ir 52 savaitę)	15,0%	28,9%**
Ilgalaikis mažas ligos aktyvumas (DAS28 (ENG) ≤3,2 ir 40 savaitę, ir 52 savaitę)	28,6%	43,8%**

*Tyrimo C-EARLY pagrindinė vertinamoji baigtis (iki 52 savaitės)

Pilnos analizės rinkinys, atsako į gydymą nebuvimo priskyrimas trūkstamai vertei

**Cimzia + MTK palyginti su placebo + MTK: p<0,001

p reikšmė buvo įvertinta logistinės regresijos modeliu su gydymo, srities ir laiko faktoriais nuo RA diagnozės nustatymo iki įtraukimo į tyrimą (≤4 mėn. palyginti su >4 mėn.)

Cimzia + MTK grupės pacientams pagal DAS 28 (ENG) buvo didesnis sumažėjimas nuo pradinių rodmenų, palyginti su placebo + MTK grupe, anksčiausiai pastebėtas 2 savaitę ir tęsėsi iki 52 savaitės (p<0,001 kiekvieno vizito metu). Remisijos įvertinimai (DAS28 (ENG) <2,6), mažo ligos aktyvumo (DAS28 (ENG) ≤3,2) būklė, ACR 50 ir ACR 70 iki vizito parodė, kad Cimzia + MTK gydymas lėmė greitesnį bei didesnį atsaką, nei gydymas placebo + MTK. Šie rezultatai tiriamiesiems, kuriems anksčiau nebuvo taikytas gydymas LMARV, išsilaiškė per 52 gydymo savaites.

Rentgenologinis atsakas

RA-I metu sąnarių struktūros pažeidimas buvo vertinamas rentgenologiškai pagal *mTSS* ir jo komponentų pokyčius, erozijos balus ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo (angl. *joint space narrowing – JSN*) balus 52 savaitę, lyginant su pradiniais duomenimis. Cimzia vartojantiems pacientams 24 savaitę ir 52 savaitę buvo nustatytas reikšmingai mažesnis rentgenologinis progresavimas, negu gavusių placebo pacientams (žr. 5 lentelę). Placebo grupėje 52% pacientų 52 savaitę nepastebėta rentgenologinio progresavimo ($mTSS \leq 0,0$), Cimzia gydomų pacientų, gaunančių 200 mg preparato, grupėje 69% nebuvo rentgenologinio progresavimo.

5 lentelė RA-I nustatyti pokyčiai per 12 mėnesių

	Placebas + MTK N=199 Vidurkis (SD)	Cimzia 200 mg + MTK N=393 Vidurkis (SD)	Cimzia 200 mg + MTK Placebas + MTK Vidutinis skirtumas
<i>mTSS</i>			
52 savaitė	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Erozijos balas			
52 savaitė	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
<i>JSN</i> balas			
52 savaitė	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

mTSS ir erozijos balų p dydžiai buvo $< 0,001$, o *JSN* balų p dydžiai abu kartus buvo $\leq 0,01$.

Kovariacijos analizė (ANCOVA) buvo pritaikyta klasifikuoti kiekvieno matmens pokyčiams lyginant su pradiniais duomenimis, kur sritis ir gydymas laikomi faktoriais, o pradiniai duomenys klasifikuojami kaip kovariacija.

RA-I pradžioje aktyviam gydymui aklų būdu buvo atrinkti 783 pacientai. Praėjus 52 savaitėms, placebo kontroliuojamą gydymą baigė 508 pacientai ir dalyvavo atviro tyrimo taseje. Struktūrinių pažeidimų progresavimo nuslopinimas buvo stebimas 449 pacientams, kurie baigė 2 metus trukusį gydymą Cimzia (RA-I ir atviro tyrimo taseje) ir turėjo vertingų duomenų per 2 metų laikotarpį.

C-EARLY tyrimo metu, 52 savaitę gydymas Cimzia + MTK nuslopino rentgenologiškai nustatomą progresavimą, lyginant su gydymu placebo + MTK (žr. 6 lentelę). Placebo + MTK grupėje 49,7% pacientų 52 savaitę nepastebėta rentgenologiškai nustatomo progresavimo ($mTSS$ pokyčiai $\leq 0,5$), palyginti su 70,3% Cimzia + MTK grupėje ($p < 0,001$).

6 lentelė Rentgenologiškai nustatomas pokytis C-EARLY tyrime 52 savaitę

	Placebas + MTK N=163 Vidurkis SD	Cimzia 200 mg + MTK N=528 Vidurkis (SD)	Cimzia 200 mg + MTK Placebas + MTK Skirtumas*
<i>mTSS</i>			
52 savaitė	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Erozijos balas			
52 savaitė	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
<i>JSN</i> balas			
52 savaitė	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Rentgenologinis rinkinys su linijine ekstrapoliacija.

*Pokyčio ir 95% asimptotinio (Moses) pasikliautinojo intervalo vertinimas pagal Hodges-Lehmann.

**Cimzia + MTK palyginti su placebo + MTK $p < 0,001$. P reikšmė buvo įvertinta ANCOVA modeliu kur gydymas, sritis ir laikas nuo RA diagnozės nustatymo iki įtraukimo į tyrimą (≤ 4 mėn. palyginti su > 4 mėn.) laikomi faktoriais, o pradiniai duomenys klasifikuojami kaip kovariacija.

Fizinio pajėgumo funkcijos atsakas ir su sveikata susiję rezultatai

RA-I ir RA-II metu pacientams, kurie buvo gydyti Cimzia, nustatytas pastebimas fizinio pajėgumo funkcijos pagerėjimas, vertinant pagal sveikatos vertinimo klausimyną – neįgalumo indeksą (angl. HAQ-DI) ir nuovargio sumažėjimas, matuojant pagal nuovargio įvertinimo skalę (angl. FAS) nuo 1 savaitės iki tyrimų pabaigos, lyginant su placebo grupe. Abiejų tyrimų metu Cimzia gydyti pacientai nurodė gerokai didesnę pagerėjimą pagal SF-36 „Fizinių ir Psichikos komponentų santrauką“

ir visų sričių balus. RA-I tyrimo atviro pratęsimo metu fizinės funkcijos pagerėjimas ir HRQoL buvo reikšmingi ir laikėsi 2 metus. Cimzia gydyti pacientai nurodė statistiškai patikimą pagerėjimą, vertinant pagal darbo našumo apklausą, palyginti su placebo grupe.

C-EARLY metu Cimzia + MTK gydytiems pacientams, palyginti su placebo + MTK gydytais pacientais, 52 savaitę nustatytas reikšmingas skausmo pagerėjimas, vertinant pagal paciento artrito skausmo įvertinimą (angl. PAAP) - 48,5 palyginti su - 44,0 (mažiausias kvadratų vidurkis) ($p < 0,05$).

DoseFlex klinikinis tyrimas

Cimzia 2 dozavimo būdų (po 200 mg kas 2 savaites ir po 400 mg kas 4 savaites), lyginant su placebo, veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti 18 savaitių atviro įvedamuoju ir 16 savaitių atsitiktinės atrankos, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamu klinikiu tyrimu su suaugusiais pacientais, sergančiais aktyviu reumatoidiniu artritu, diagnozuotu remiantis Amerikos reumatologijos kolegijos (angl. ACR) kriterijais, kuriems buvo stebimas nepakankamas atsakas į gydymą metotreksatu (MTK).

Pacientai vartojo Cimzia 400 mg įsotinamąją dozę 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis. Po to pradinio atviro periodo metu buvo vartojama Cimzia 200 mg dozė kas 2 savaites. Tiriamieji, kurie atsaką (pagal ACR 20) pasiekė 16 savaitę atsitiktinių imčių būdu 18 savaitę buvo atrinkti vartoti Cimzia 200 mg dozę kas 2 savaites, Cimzia 400 mg dozę kas 4 savaites ar placebo kartu su metotreksatu (MTK) papildomai 16 savaitių (bendra tyrimo trukmė: 34 savaitės). Šios 3 grupės buvo gerai subalansuotos, atsižvelgiant į klinikinį atsaką, gautą aktyvaus įvedamojo periodo metu (atsakas pagal ACR 20: 83-84% 18 savaitę).

Pirminė vertinamoji tyrimo baigtis buvo atsakas pagal ACR 20 34 savaitę. 34 savaitės duomenys pateikiami 7 lentelėje. Vartojant Cimzia abejais dozavimo būdais 34 savaitę buvo pasiektas ilgalaikis klinikinis atsakas ir jis buvo statistiškai reikšmingas lyginant su placebo grupe. Atsako pagal ACR 20 vertinamoji baigtis buvo pasiekta tiek vartojant Cimzia 200 mg kas 2 savaites, tiek ir vartojant Cimzia 400 mg kas 4 savaites.

7 lentelė: Atsakas pagal ACR DoseFlex klinikinio tyrimo metu pasiektas 34 savaitę

Tiriamojo vaistinio preparato dozavimas nuo 0 iki 16 savaitės	Cimzia 400 mg + MTK 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis. Po to vartojant Cimzia 200 mg + MTK kas 2 savaites		
	Placebas + MTK	Cimzia 200 mg + MTK kas 2 savaites	Cimzia 400 mg + MTK kas 4 savaites
Atsitiktinės atrankos, dvigubai aklo gydymo dozavimas nuo 18 iki 34 savaitės	N=69	N=70	N=69
ACR 20 p-reikšmė*	45% N/D	67% 0,009	65% 0,017
ACR 50 p-reikšmė*	30% N/D	50% 0,020	52% 0,010
ACR 70 p-reikšmė*	16% N/D	30% 0,052	38% 0,005

N/D: nėra duomenų

*Wald p-reikšmės Cimzia 200 mg, lyginant su placebo, ir Cimzia 400 mg, lyginant su placebo, palyginimu buvo įvertintos logistinės regresijos modeliais su gydymo faktoriais.

Ašinis spondiloartritas (neradiografinio ašinio spondiloartrito ir ankilozinio spondilito subpopuliacijos)

AS001

Cimzia veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti vieno daugiacentrio, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo (AS001) metu, trukusio mažiausiai 3 mėnesius, kuriame dalyvavo 325 $\geq$ 18 metų amžiaus pacientai, sergantys aktyviu ašiniu spondiloartritu, kuris išsivystė suaugus, pagal spondiloartrito tarptautinės draugijos (angl. *Assessments in Spondyloarthritis International Society* (ASAS)) ašinio spondiloartrito klasifikavimo kriterijų vertinimą. Bendra ašinio spondiloartrito populiacija apima subpopuliacijas su radiografiniais ankilozinio spondilito (AS) (dar

vardinamo radiografiniu ašiniu spondiloartritu) požymiais ar be jų (ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių [angl. nr-axSpa]). Pagal *Bath* ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksą - *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) ≥ 4 , pagal skaitmeninę vertinimo skalę (angl. *Numerical Rating Scale* NRS) nuo 0 iki 10 - nugaros skausmas ≥ 4 ir padidėjusį CRB ar magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) būdu nustatytus sakroileito požymius pacientai sirgo aktyvia ligos forma. Pacientai turėjo netoleruoti ar turėjo būti stebimas nepakankamas atsakas į gydymą bent vienu NVNU. Iš viso 16% pacientų anksčiau vartojo tumoro nekrozės faktoriaus (NNF) antagonistų. Pacientai buvo gydomi Cimzia 400 mg įsotinamąja doze 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis (abiejose gydymo grupėse) ar placebo. Po to buvo vartojama arba Cimzia 200 mg dozė kas 2 savaites, arba Cimzia 400 mg dozė kas 4 savaites, arba placebo. 87,7% pacientų kartu vartojo NVNU. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo atsakas pagal ASAS20 12 savaitę. Po 24 savaitės dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo gydymo periodo buvo atliekamas 24 savaičių trukmės aklos dozės periodas ir 156 savaičių trukmės atviro gydymo periodas. Ilgiausia tyrimo trukmė buvo 204 savaitės. Visi pacientai Cimzia vartojo aklos dozės periode ir atviraime periode. 199 tiriamieji (61,2% atsitiktiniu būdu atrinktų tiriamųjų) tyrimą baigė 204-tą savaitę.

Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai

AS001 klinikinio tyrimo 12 savaitę atsaką pagal ASAS20 pasiekė 58% pacientų, vartojusių Cimzia 200 mg dozę kas 2 savaites ir 64% pacientų, vartojusių Cimzia 400 mg dozę kas 4 savaites, lyginant su 38% pacientų, vartojusių placebo ($p < 0,01$). Bendroje populiacijoje procentinis atsakas pagal ASAS20 buvo kliniškai reikšmingas ir žymiai didesnis Cimzia 200 mg dozės kas 2 savaites ir Cimzia 400 mg dozės vartojusių pacientų grupėse, lyginant su placebo vartojusių pacientų grupe kiekvieno vizito metu nuo 1-os savaitės iki 24-os savaitės ($p \leq 0,001$ kiekvieno vizito metu). 12 ir 24 savaitę asmenų turinčių ASAS40 atsaką procentas buvo didesnis Cimzia vartojusių pacientų grupėse, lyginant su placebo.

Panašūs rezultatai buvo pasiekti abiejose ankilozinio spondilito ir ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių subpopuliacijose. Moterims atsakas pagal ASAS20 statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo vartojusiųjų placebo iki 12 savaitės.

Statistiškai reikšmingi pagerėjimai pagal ASAS5/6, dalinės remisijos ir BASDAI-50 buvo pastebėti 12 ir 24 savaitėmis ir išsilaikė iki 48 savaitės tiek bendroje populiacijoje, tiek ir subpopuliacijose. Pagrindiniai klinikinio tyrimo AS001 veiksmingumo rezultatai pateikiami 8 lentelėje.

Tarp pacientų, kurie toliau dalyvavo tyrime, visų anksčiau minėtų pagrindinių veiksmingumo rezultatų pagerėjimas išsilaikė 204-tą savaitę visose populiacijose bei subpopuliacijose.

8 lentelė Pagrindiniai klinikinio tyrimo AS001 veiksmingumo rezultatai (pacientų procentas)

Parametrai	Ankilozinis spondilitas		Ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių		Ašinis spondiloartritas Bendra populiacija	
	Placebo N=57	Visi Cimzia dozavimo būdai ^(a) N=121	Placebas N=50	Visi Cimzia dozavimo būdai ^(a) N=97	Placebas N=107	Visi Cimzia dozavimo būdai ^(a) N=218
ASAS20^(b,c)						
12 savaitė	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
24 savaitė	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40^(c,d)						
12 savaitė	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
24 savaitė	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS5/6^(c,d)						
12 savaitė	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
24 savaitė	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Dalinė remisija^(c,d)						
12 savaitė	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
24 savaitė	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI-50^(c,d)						
12 savaitė	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
24 savaitė	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

^(a) Visi Cimzia dozavimo būdai = duomenys gauti iš Cimzia 200 mg dozę vartojusių kas 2 savaites prieš įsotinamąją 400 mg dozę skirtą 0, 2-ą, ir 4-ą savaitėmis plus Cimzia 400 mg dozę vartojusių kas 4 savaites prieš įsotinamąją 400 mg dozę skirtą 0, 2-ą, ir 4-ą savaitėmis

^(b) Rezultatai gauti iš atsitiktinių grupių

^(c) Wald p-reikšmės pateikiamos gydymo palyginimui, naudojant logistinę regresiją su faktoriais gydymui ir sričiai

^(d) Pilnas analizės rinkinys

NA = duomenų nėra

*p≤0,05, Cimzia lyginant su placebo

**p<0,001, Cimzia lyginant su placebo

Stuburo mobilumas

Stuburo mobilumas buvo įvertintas dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo periodo metu, naudojant BASMI keliuose laikotarpiuose, įskaitant tyrimo pradžią, 12-ą ir 24-ą savaites. Kliniškai ir statistiškai reikšmingi skirtumai tarp Cimzia vartojusių pacientų, lyginant su placebo vartojusiais pacientais, buvo stebimi kiekvieno vizito metu po pradinio tyrimo etapo. Skirtumai nuo placebo buvo didesni nr-axSpA nei AS subpopuliacijose, kurie gali būti dėl mažesnio lėtinio struktūrinio pakenkimo nr-axSpA pacientams.

Pacientams, kurie toliau dalyvavo tyrime, BASMI linijinių balų pagerėjimas, kuris buvo pasiektas 24-tą savaitę, išsilaikė 204-tą savaitę.

Fizinio pajėgumo funkcijos atsakas ir su sveikata susiję rezultatai

AS001 klinikinio tyrimo metu pacientams, kurie buvo gydyti Cimzia, nustatytas reikšmingas fizinio pajėgumo funkcijos pagerėjimas, vertinant pagal BASFI ir skausmo sumažėjimas, vertinant pagal bendrųjų ir naktinių nugaros skausmų NRS skales, lyginant su placebo grupe. Cimzia gydyti pacientai nurodė reikšmingą nuovargio sumažėjimą pagal BASDAI-nuovargio punktą ir su sveikata susijusį gyvenimo kokybės pagerėjimą, vertinant pagal ankilozinio spondilito gyvenimo kokybės klausimyną (QoL (ASOoL)) ir SF-36 „Fizinių ir psichikos komponentų santrauką“ ir pagal visų sričių balus, lyginant su placebo grupe. Cimzia gydyti pacientai nurodė reikšmingą ašinio spondiloartrito pagerėjimą, susijusį su našumu darbe ir buityje, vertinant pagal darbo našumo apklausą, lyginant su placebo grupe. Pacientams, kurie toliau dalyvavo tyrime, visų anksčiau minėtų pagrindinių veiksmingumo rezultatų pagerėjimas daugiausia išsilaikė 204-tą savaitę.

Uždegimo slopinimas magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) būdu

Tomografijos sub-tyrimo metu, kuriame dalyvavo 153 pacientai, 12 savaitę uždegimo požymiai buvo įvertinti MRT būdu ir buvo stebėtas kryžmeninio klubo sąnario pokytis nuo tyrimo pradžios vertinant pagal SPARCC (angl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) ir vertinant pagal ASSpiMRT-a Berlyno modifikacijas nugarai. 12-ą savaitę reikšmingas abiejų kryžmeninio klubo sąnario ir nugaros uždegimo požymių slopinimas buvo stebimas Cimzia gydytiems pacientams (visose dozavimo grupėse), bendroje ašinio spondiloartrito populiacijoje, kaip ir ankilozinio spondilito ir ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių sub-populiacijose.

Tarp pacientų, kurie toliau dalyvavo tyrime ir kurie turėjo pradines reikšmes bei reikšmes 204 savaitę, kryžmeninio klubo sąnario ($n=72$) ir nugaros ($n=82$) uždegiminių požymių slopinimas daugiausia išsilaiškė 204-ą savaitę visoje ašinio spondiloartrito populiacijoje, taip pat ir AS bei nr-axSpA subpopuliacijose.

C-OPTIMISE

Dozės sumažinimo ir gydymo nutraukimo veiksmingumas ir saugumas ilgalaikę remisiją patiriantiems pacientams buvo įvertintas suaugusiems pacientams (18–45 metų), sergantiems ankstyvu axSpA (simptomai trunka trumpiau nei 5 metus), kurių ASDAS įvertis yra $\geq 2,1$ (ir taikant panašius įtraukimo į tyrimą ligos kriterijus kaip tyrime AS001) ir kurie nepakankamai reagavo bent į du NVNU arba jų netoleravo, arba jiems NVNU buvo kontraindikuotini. Pacientai buvo iš abiejų axSpA subpopuliacijų: tiek iš AS, tiek iš nr-axSpA ir buvo įtraukti į atvirojo gydymo parengiamąjį 48 savaičių laikotarpį (A dalis), kurio metu jie gavo 3 įsotinamąsias 400 mg Cimzia dozes 0, 2 ir 4 savaitėmis, o paskui nuo 6 iki 46 savaitės vartojo 200 mg Cimzia kas 2 savaites.

Pacientai, pasiekę ilgalaikę remisiją (apibrėžiamą kaip neaktyvi liga ($ASDAS < 1,3$) bent per 12 savaičių laikotarpį) ir likę remisijos būklės 48 savaitę, buvo randomizuoti į B dalį ir 48 savaites vartojo 200 mg Cimzia kas 2 savaites ($N = 104$), 200 mg Cimzia kas 4 savaites (dozės sumažinimas, $N = 105$) arba placebo (gydymo nutraukimas, $N = 104$).

Pagrindinis veiksmingumo kintamasis buvo procentinė dalis pacientų, B dalies laikotarpiu nepatyrusių paūmėjimo.

Pacientams, kurie B dalies laikotarpiu patyrė paūmėjimą, t. y. jų ASDAS buvo $\geq 2,1$ per 2 vizitus iš eilės arba $ASDAS > 3,5$ per bet kurį vizitą B dalies laikotarpiu, buvo skirtas pirmalaikio pasitraukimo gydymas 200 mg Cimzia kas 2 savaites bent 12 savaičių (su 400 mg įsotinamąja Cimzia doze 0, 2 ir 4 savaitėmis placebo vartojusiems pacientams).

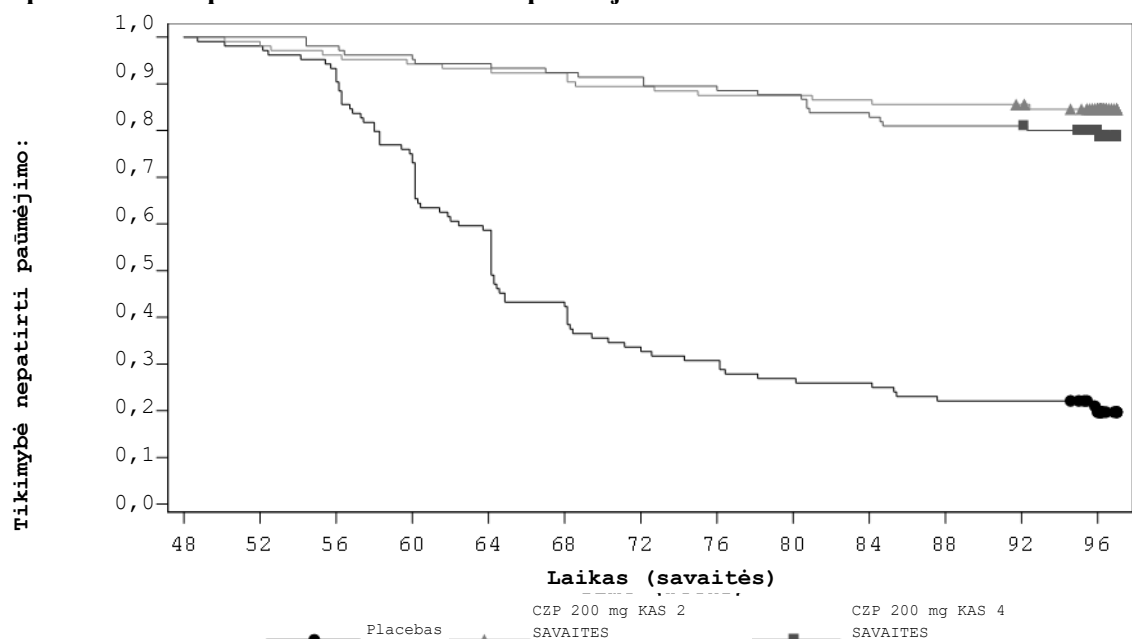
Klinikinis atsakas

Procentinė dalis pacientų, kurie A dalies 48 savaitę pasiekė ilgalaikę remisiją, bendrojoje axSpA populiacijoje buvo 43,9 %; šis rodiklis buvo panašus nr-axSpA (45,3 %) ir AS (42,8 %) subpopuliacijose.

Tarp pacientų, kurie buvo randomizuoti į B dalį ($N = 313$), statistiškai reikšminga ($p < 0,001$, SPN) didesnioji pacientų dalis nepatyrė paūmėjimo, kai buvo toliau gydomi 200 mg Cimzia kas 2 savaites (83,7 %) arba 200 mg Cimzia kas 4 savaites (79,0 %), palyginti su gydymo nutraukimu (20,2 %).

Grupės, kuriai gydymas nutrauktas, ir bet kurios iš Cimzia gydytų grupių trukmės iki paūmėjimo skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$ kiekvienu lyginamu atveju) ir kliniškai prasmingas. Placebo grupėje paūmėjimai prasidėdavo praėjus maždaug 8 savaitėms po gydymo CIMZIA nutraukimo, o dauguma paūmėjimų pasireiškėdavo 24 savaičių laikotarpiu po gydymo nutraukimo (1 paveikslas).

1 paveikslas. Kaplano ir Meierio laiko iki paūmėjimo kreivė



Buvo taikomas sąlyginis priskyrimas nereagavusiesiems (SPN); pateikti randomizuotos imties rezultatai

Pastaba. Laikas iki paūmėjimo buvo apibrėžtas kaip laikas nuo randomizavimo datos iki paūmėjimo datos. Tyrimo dalyviams, kuriems nebuvo paūmėjimo, laikas iki paūmėjimo buvo priskirtas 96 savaitės vizito data.

Kaplano ir Meierio grafikas buvo apribotas 97 savaitę, kada tyrime buvo likę < 5 % dalyvių.

B dalies rezultatai pateikiami 9 lentelėje.

9 lentelė. Klinikinio atsako išlikimas B dalyje 96 savaitę

Vertinamosios baigtys	Placebas (gydymo nutraukimas) N = 104	200 mg CIMZIA kas 2 savaites N=104	200 mg CIMZIA kas 4 savaites N = 105
ASDAS-MI, n (%)¹			
B dalies pradinis įvertinimas (48 savaitė)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
96 savaitė	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
B dalies pradinis įvertinimas (48 savaitė)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
96 savaitė	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
BASDAI pokytis nuo B dalies pradinio įvertinimo (48 savaitė), LS vidurkis (SP)²			
96 savaitė	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
ASDAS pokytis nuo B dalies pradinio įvertinimo (48 savaitė), LS vidurkis (SP)²			
96 savaitė	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Buvo taikomas sąlyginis priskyrimas nereagavusiesiems (SPN); pateikti randomizuotos imties rezultatai

² Buvo taikomas mišrusis kartotinių matavimų modelis (MKMM); pateikti randomizuotos imties rezultatai

ASDAS-MI – ankilozinio spondilito ligos aktyvumo įverčio esminis pagerėjimas (angl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement*); ASAS – spondiloartrito vertinimo tarptautinė draugija (angl. *Assessment of Spondyloarthritis international Society*; ASAS40 – ASAS40% atsako kriterijai; SP – standartinė paklaida;

Pastaba. ASDAS esminis pagerėjimas apibrėžiamas kaip $\geq 2,0$ sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo.

Pastaba. ASDAS klinikinio pagerėjimo kintamiesiems ir ASAS kintamiesiems apibrėžti kaip atskaita naudotas A dalies pradinis įvertinimas.

* Nominalusis $p < 0,001$, CIMZIA, palyginti su placebo

Uždegimo slopinimas vertinant magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) būdu

B dalyje uždegimo požymiai buvo vertinami MRT 48 bei 96 savaitėmis ir išreiškiami kaip SIJ SPARCC bei ASSpiMRI-a įverčio su Berlyno modifikacijomis pokytis nuo pradinio įvertinimo. Pacientai, kurie buvo ilgalaikės remisijos būklės, 48 savaitę neturėjo uždegimo arba jis buvo labai mažas, o 96 savaitę nebuvo stebėta jokio reikšmingo uždegimo padidėjimo, neatsižvelgiant į jų gydymo grupę.

Pakartotinis paūmėjimą patyrusių pacientų gydymas

B dalyje 70 % (73/104) placebo vartojusių pacientų, 14 % (15/105) 200 mg Cimzia kas 4 savaites gydytų ir 6,7 % (7/104) 200 mg Cimzia kas 2 savaites gydytų pacientų patyrė paūmėjimą ir po to buvo gydomi 200 mg Cimzia kas 2 savaites.

Iš 15 pacientų, kurie patyrė paūmėjimą būdami 200 mg Cimzia kas 4 savaites vartojančiųjų grupėje, visi pacientai baigė 12 savaičių gelbstinčio gydymo Cimzia kursą ir buvo gauti jų ASDAS duomenys, pagal kuriuos paaiškėjo, kad po 12 savaičių atvirojo gydymo atnaujinimo 12 pacientų (80 %) ASDAS rodė lengvą arba neaktyvią ligą (t. y. visi ASDAS buvo $< 2,1$).

Iš 73 pacientų, kurie patyrė paūmėjimą būdami gydymo nutraukimo grupėje, 71 pacientas baigė 12 savaičių gelbstinčio gydymo Cimzia kursą ir buvo gauti jų ASDAS duomenys, pagal kuriuos paaiškėjo, kad po 12 savaičių atvirojo gydymo atnaujinimo 64 pacientų (90 %) ASDAS buvo mažas arba neaktyvios ligos (t. y. visi ASDAS buvo $< 2,1$).

Remiantis C-OPTIMISE rezultatais, galima svarstyti galimybę sumažinti dozę pacientams, kurie po vienerių metų gydymo Cimzia yra ilgalaikės remisijos būklės (žr. 4.2 skyrių). Gydymo Cimzia nutraukimas siejamas su didele paūmėjimo rizika.

Neradiografinis ašinis spondiloartritas (nr-aSpA)

Cimzia veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti 52 savaičių trukmės daugiacentrio, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo (AS0006) metu, kuriame dalyvavo 317 ≥ 18 metų amžiaus pacientų, sergančių ašiniu spondiloartritu, kuris išsivystė suaugus, ir patiriančių nugaros skausmą bent 12 mėnesių. Pacientai turėjo atitikti ASAS nr- aSpA kriterijus (neįskaitant šeimos istorijos ir gero atsako į NVNU) ir turėti objektyvių uždegimo požymių, kuriuos nurodo viršutinę normos ribą viršijanti C-reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracija ir (arba) magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) būdu nustatyti sakroileito požymiai – jie žymi uždegiminę ligą [teigiamas CRB ($> \text{VNR}$) ir (arba) teigiamas MRT], bet be aiškių radiografiniais tyrimais nustatomų struktūrinių sakroileinių sąnarių pažeidimų požymių. Pacientai sirgo aktyvia ligos forma, kurią žymi BASDAI ≥ 4 ir nugaros skausmas ≥ 4 pagal NRS nuo 0 iki 10. Pacientai turėjo netoleruoti ar turėjo būti stebimas nepakankamas atsakas į gydymą bent dviem NVNU. Pacientai buvo gydomi placebo arba Cimzia 400 mg įsotinamąja doze 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis; po to buvo vartojama Cimzia 200 mg dozė kas 2 savaites. Standartinių vaistinių preparatų (pvz., NVNU, LEMAV, kortikosteroidų, analgetikų) vartojimas ir dozės koregavimas buvo leidžiamas bet kuriuo metu. Pagrindinis veiksmingumo kintamasis buvo ankilozinio spondilito ligos aktyvumo įverčio esminio pagerėjimo (angl. *Spondylitis Disease Activity Score major improvement*, ASDAS-MI) atsakas 52-ą savaitę. ASDAS-MI atsakas buvo apibrėžiamas kaip ASDAS sumažėjimas (pagerėjimas) $\geq 2,0$ punktais lyginant su pradiniu įvertinimu arba mažiausio, koks tik įmanomas, įverčio pasiekimas. ASAS 40 buvo antrinė vertinamoji baigtis.

Tyrimo pradžioje 37 % ir 41 % pacientų ligos aktyvumas buvo didelis (ASDAS $\geq 2,1$, $\leq 3,5$), o 62 % ir 58 % pacientų ligos aktyvumas buvo labai didelis (ASDAS $> 3,5$) atitinkamai CIMZIA ir placebo grupėse.

Klinikinis atsakas

AS0006 klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo tiriamieji be radiografinių SI sąnarių uždegimo požymių, patvirtino ankstesniame AS001 tyrime šiame pogrupyje stebėtą poveikį.

52-ą savaitę statistiškai reikšmingai didesnė pacientų, gydytų Cimzia, dalis pasiekė ASDAS-MI atsaką, lyginant su placebo gydytais pacientais. Cimzia gydyti pacientai taip pat patyrė pagerėjimą, lyginant su placebo grupės pacientais, keleto ašinio spondiloartrito ligos aktyvumo komponentų, įskaitant CRB, atžvilgiu. Ir 12-ą, ir 52-ą savaitę ASAS 40 atsakas buvo reikšmingai didesnis, nei placebo grupėje. Pagrindiniai rezultatai pateikiami 10 lentelėje.

10 lentelė. ASDAS-MI ir ASAS 40 atsakas AS0006 tyrime (pacientų procentas)

Parametrai	Placebas N = 158	Cimzia ^a 200 mg kas 2 savaites N = 159
ASDAS-MI 52 savaitė	7 %	47 %*
ASAS 40 12 savaitė	11 %	48 %*
52 savaitė	16 %	57 %*

^a Cimziavartojama kas 2 savaites, prieš tai suvartojusisotinamąją 400 mg dozę 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis

* $p < 0,001$

Visiprocentaiatspindipacientų, patyrusiųatsaką, dalįvisameanalizėsrinkinyje.

52-ą savaitępacientų, pasiekusiųneaktyviosligos ASDAS ($ASDAS < 1,3$), procentasCimziagrupėjebuvo 36,4 %, palygintisu 11,8 % placebo grupėje.

52-ą savaitęCimziagydytiemspacientamspasireiškėkliniškai reikšmingas MASES pagerėjimas, palygintisu placebo grupe (LS vidutinis pokytisnuotirimopradžiosatitinkamai -2,4 ir -0,2).

Psoriazinis artritas

Cimzia veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti daugiacentrio, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo (PsA001) metu, trukusio mažiausiai 6 mėnesius, kuriame dalyvavo 409 $\geq$ 18 metų amžiaus pacientai, sergantys aktyviu psoriaziniu artritu, kuris išsivystė suaugus, pagal psoriazinio artrito klasifikavimo kriterijų vertinimą (angl. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR)*). Pacientams buvo sutinę ir skaudėjo ≥ 3 sąnariai ir buvo padidėję ūmios fazės reaktantai. Pacientai taip pat turėjo psoriazinių odos pažeidimų ar patvirtintą psoriazės diagnozę ir jiems buvo nesėkmingas gydymas 1 ar daugiau ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (LMARV). Prieš tai buvo leidžiamas gydymas vienu NNF antagonistu ir 20% pacientų anksčiau vartojo NNF antagonistų. Pacientai vartojo Cimzia 400 mg įsotinamąją dozę 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis (abiejose gydymo grupėse) ar placebo. Po to buvo vartojama arba Cimzia 200 mg dozė kas 2 savaites, arba Cimzia 400 mg dozė kas 4 savaites, arba placebo kas 2 savaites. Atitinkamai 72,6% ir 70,2% pacientų kartu vartojo NVNU ir įprastų LMARV. Dvi pirminės vertinamosios baigtys buvo pacientų, kurie 12 savaitę pasiekė atsaką pagal ACR 20, dalis procentais ir jos pokytis, lyginant su pradiniais duomenimis pagal mTSS (angl. *modified Total Sharp Scores* – modifikuoti suminiai *Sharp* balai) 24 savaitę. Cimzia veiksmingumas ir saugumas, pacientams, sergantiems PsA, kuriems vyraujantys simptomai buvo sakroileitas ir ašinis spondiloartritas, atskirai tirti nebuvo. Po 24 savaitės dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo gydymo periodo buvo atliekamas 24 savaitų trukmės aklos dozės periodas ir 168 savaitų trukmės atviro gydymo periodas. Ilgiausia tyrimo trukmė buvo 216 savaitų. Visi pacientai Cimzia vartojo aklos dozės periode ir atvirame periode. 264 tiriamieji (64,5% atsitiktiniu būdu atrinktų tiriamųjų) tyrimą baigė 216-tą savaitę.

Atsakas pagal ACR

Cimzia gydytiems pacientams 12-ą savaitę ir 24-ą savaitę buvo stebėtas statistiškai žymiai reikšmingesnis atsakas pagal ACR 20, lyginant su placebo gydytais pacientais ($p < 0,001$). Procentinis

atsakas pagal ACR 20 buvo kliniškai reikšmingas Cimzia 200 mg dozes kas 2 savaites ir Cimzia 400 mg dozes vartojusių pacientų grupėse, lyginant su placebo vartojusių pacientų grupe kiekvieno vizito metu nuo tyrimo pradžios iki 24-os savaitės (nominalus $p \leq 0,001$ kiekvieno vizito metu). Gydymas Cimzia reikšmingai pagerino atsakus pagal ACR 50 ir ACR 70. Cimzia gydytiems pacientams 12-ą ir 24-ą savaitę buvo stebėtas psoriazinio artrito periferinio aktyvumo charakteristikų (pvz., sutinusių sąnarių skaičiaus, skausmingų arba jautrių sąnarių skaičiaus, daktilito ir entezito) pagerėjimas (nominalus $p \leq 0,001$ kiekvieno vizito metu).

Pagrindiniai klinikinio tyrimo PsA001 veiksmingumo rezultatai pateikiami 11 lentelėje.

11 lentelė Pagrindiniai klinikinio tyrimo PsA001 veiksmingumo rezultatai (pacientų procentas)

Atsakas	Placebas N=136	Cimzia ^(a) 200 mg kas 2 savaites N=138	Cimzia ^(b) 400 mg kas 4 savaites N=135
ACR 20			
12 savaitė	24%	58%**	52%**
24 savaitė	24%	64%**	56%**
ACR 50			
12 savaitė	11%	36%**	33%**
24 savaitė	13%	44%**	40%**
ACR 70			
12 savaitė	3%	25%**	13%*
24 savaitė	4%	28%**	24%**
Atsakas	Placebas N=86	Cimzia ^(a) 200 mg kas 2 savaites N=90	Cimzia ^(b) 400 mg kas 4 savaites N=76
PPSI 75^(c)			
12 savaitė	14%	47%***	47%***
24 savaitė	15%	62%***	61%***
48 savaitė	N/D	67%	62%

(a) Cimzia vartojant kas 2 savaites prieš įsotinamąją 400 mg dozę skirtą 0, 2-ą, ir 4-ą savaitėmis

(b) Cimzia vartojant kas 4 savaites prieš įsotinamąją 400 mg dozę skirtą 0, 2-ą, ir 4-ą savaitėmis

(c) Asmenims, kuriems buvo pažeista mažiausiai 3% psoriazės BSA gydymo pradžioje

* $p < 0,01$, Cimzia lyginant su placebo

** $p < 0,001$, Cimzia lyginant su placebo

*** $p < 0,001$ (nominalus), Cimzia lyginant su placebo

Rezultatai gauti iš atsitiktinių grupių. Gydymo skirtumas: Cimzia 200 mg-placebas, Cimzia 400 mg-placebas (ir atitinkamai 95% PI ir p-dydis) yra įvertinti naudojant standartinę dvipusę Wald asimptotinės standartinės paklaidos testą. Jeigu gydymas nebuvo taikytas arba duomenys nebuvo gauti, pacientas buvo priskiriamas tų, kuriems gydymas buvo neveiksmingas, grupei.

Iš 273 pacientų, kuriems pradžioje atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti Cimzia 200 mg kas 2 savaites ir Cimzia 400 mg kas 4 savaites, 48-ą savaitę gydymą vis dar tęsė 237 (86,8%) pacientai. Iš 138 pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti Cimzia 200 mg kas 2 savaites, atsakas į gydymą pagal ACR 20, ACR 50 ir ACR 70 pasireiškė atitinkamai 92, 68 ir 48 pacientams 48 savaitę. Iš 135 pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti Cimzia 400 mg kas 4 savaites, atsakas į gydymą pagal ACR 20, ACR 50 ir ACR 70 pasireiškė atitinkamai 89, 62 ir 41 pacientui.

Tarp pacientų, kurie toliau dalyvavo tyrime, atsakas pagal ACR 20, ACR 50 ir ACR 70 išsilaikė 216-tą savaitę. Tuo pačiu metu pagerėjo ir kiti periferinės veiklos parametrai (pvz., sutinusių sąnarių skaičiaus, skausmingų arba jautrių sąnarių skaičiaus, daktilito ir entezito).

Rentgenologinis atsakas

PsA klinikinio tyrimo metu struktūrinių pažeidimų progresavimo slopinimas buvo vertinamas rentgenologiškai pagal modifikuotus suminius Sharp balus (mTSS) ir jo komponentų pokyčius,

erozijos balus (EB) ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo (angl. *joint space narrowing – JSN*) balus 24-ą savaitę, lyginant su pradiniais duomenimis. Psoriaziniui artritui buvo naudojami modifikuoti mTSS balai, apimant ir distalinius tarppirštakaulinius sąnarius. 24-ą savaitę gydymas Cimzia nuslopino rentgenologinį progresavimą, lyginant su gydymu placebo, matuojant suminio mTSS balo pokytį nuo buvusio prieš pradedant tyrimą (LS balo vidurkis [$\pm$ SE] buvo 0,28 [$\pm$ 0,07] placebo grupėje, lyginant su 0,06 [$\pm$ 0,06] Cimzia visų dozių grupėse; $p=0,007$). Cimzia gydytiems pacientams rentgenologinio progresavimo slopinimas išsilaikė iki 48 savaitės tame pacientų pogrupyje, kuriems yra padidėjęs rentgenologinio progresavimo pavojus (pacientai, kurių pradinis mTSS balas > 6). Pacientams, kurie toliau dalyvavo tyrime, rentgenologinio progresavimo slopinimas išsilaikė iki 216 savaitės.

Fizinio pajėgumo funkcijos atsakas ir su sveikata susiję rezultatai

PsA001 klinikinio tyrimo metu pacientams, kurie buvo gydyti Cimzia, nustatytas reikšmingas fizinio pajėgumo funkcijos pagerėjimas, vertinant pagal sveikatos vertinimo klausimyną – neįgalumo indeksą (angl. HAQ-DI), skausmo sumažėjimas, vertinant pagal PAAP, ir nuovargio sumažėjimas, matuojant pagal nuovargio įvertinimo skalę (angl. FAS), lyginant su placebo grupe. Cimzia gydyti pacientai nurodė reikšmingą su sveikata susijusį gyvenimo kokybės pagerėjimą, vertinant pagal psoriazinio artrito gyvenimo kokybės klausimyną (QoL (PsAQoL)) ir SF-36 „Fizinius ir psichikos komponentus“ ir psoriazinio artrito pagerėjimą, susijusį su našumu darbe ir buityje, vertinant pagal darbo našumo apklausą, lyginant su placebo grupe. Visų anksčiau minėtų pagrindinių veiksmingumo rezultatų pagerėjimas išsilaikė 216-tą savaitę.

Plokštelinė psoriazė

Cimzia saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas dviejuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose („CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“) ir viename placebo bei veikliuoju preparatu kontroliuojamame tyrime („CIMPACT“) tiriant ≥ 18 metų amžiaus pacientus, mažiausiai 6 mėnesius sergančius vidutinio sunkumo arba sunkia lėtine plokšteline psoriaze. Pacientų Psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (angl. Psoriasis Area and Severity Index, PASI) buvo ≥ 12 , paplitimas kūno paviršiaus plote (KPP) ≥ 10 %, Bendrojo gydytojo įvertinimo (BGĮ) rodiklis ≥ 3 ir jie buvo tinkami sisteminiam gydymui, ir (arba) fototerapijai, ir (arba) chemofototerapijai. Į III fazės tyrimus (CIMPASI-1, CIMPASI-2 ir CIMPACT) nebuvo įtraukti pacientai, „pradžioje“ nereagavusieji į jokią ankstesnę biologinę gydymą (apibrėžiama kaip atsako per pirmąsias 12 gydymo savaičių nebuvimas). Cimzia veiksmingumas ir saugumas, palyginti su etanerceptu, buvo įvertinti „CIMPACT“ tyrimo metu.

Tyrimų „CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“ papildomos pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo dalis pacientų, 16 savaitę pasiekusių rodiklius PASI 75 ir BGĮ „švarus“ arba „beveik švarus“ (bent 2 balų sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo). Tyrimo „CIMPACT“ pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, 12 savaitę pasiekusių rodiklį PASI 75. Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys buvo PASI 75 ir BGĮ 16 savaitę. Visų 3 tyrimų pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo PASI 90 16 savaitę.

„CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“ įvertinti atitinkamai 234 pacientai ir 227 pacientai. Abiejuose tyrimuose pacientai buvo atsitiktinės atrankos būdu priskirti vartoti 200 mg placebo arba Cimzia kas 2 savaites (po įsotinamosios 400 mg Cimzia dozės 0, 2 ir 4 savaitėmis) arba 400 mg Cimzia kas 2 savaites. 16 savaitę į Cimzia grupę atsitiktinės atrankos būdu priskirti pacientai, patyrę atsaką PASI 50, toliau iki 48 savaitės vartojo tą pačią atsitiktinės atrankos būdu priskirtą Cimzia dozę. Pacientai, iš pradžių atsitiktinės atrankos būdu priskirti į placebo grupę, kurie 16 savaitę pasiekė atsaką PASI 50, bet ne PASI 75, kas 2 savaites vartojo 200 mg Cimzia (ir įsotinamąją 400 mg Cimzia dozę 16, 18 ir 20 savaitėmis). Pacientai, nesulaukę pakankamo atsako 16 savaitę (nepasiekę atsako PASI 50), atvirojo gydymo būdu galėjo pradėti vartoti 400 mg Cimzia kas 2 savaites daugiausia 128 savaites.

Tyrimo „CIMPACT“ metu įvertinti 559 pacientai. Pacientai buvo atsitiktinės atrankos būdu priskirti vartoti 200 mg placebo arba Cimzia kas 2 savaites (po įsotinamosios 400 mg Cimzia dozės 0, 2 ir 4 savaitėmis) arba 400 mg Cimzia kas 2 savaites iki 16 savaitės, arba 50 mg etanercepto du kartus per savaitę iki 12 savaitės. Pacientai, iš pradžių atsitiktinės atrankos būdu priskirti į Cimzia grupę ir 16 savaitę patyrę PASI 75 atsaką, buvo atsitiktinės atrankos būdu suskirstyti pakartotinai, atsižvelgiant į jų pradinį dozių vartojimo planą. 200 mg Cimzia kas 2 savaites vartoję pacientai pakartotinai atsitiktinės atrankos būdu priskirti vartoti 200 mg Cimzia kas 2 savaites, 400 mg Cimzia kas 4 savaites arba placebo. 400 mg Cimzia kas 2 savaites vartoję pacientai buvo pakartotinai atsitiktinės atrankos būdu priskirti vartoti 400 mg Cimzia kas 2 savaites, 200 mg Cimzia kas 2 savaites arba placebo. Pacientai iki 48 savaitės buvo vertinami dvigubai koduotu placebo kontroliuojamu būdu. Visi pacientai, kurie 16 savaitę nepasiekė atsako PASI 75, perėjo į baigiančiųjų grupę ir atvirojo gydymo būdu vartojo 400 mg Cimzia kas 2 savaites daugiausia 128 savaites.

Visuose trijuose tyrimuose po koduoto 48 savačių palaikomojo gydymo laikotarpio buvo 96 savačių atvirojo gydymo laikotarpis, skirtas pacientams, kurie 48 savaitę buvo patyrę PASI 50 atsaką. Visi šie pacientai, įskaitant tuos, kurie vartojo 400 mg Cimzia kas 2 savaites, pradėjo atvirojo gydymo 200 mg Cimzia kas 2 savaites laikotarpį.

Daugiasia pacientų buvo vyrai (64 %) ir europidų rasės (94 %), vidutinis amžius – 45,7 metų (nuo 18 iki 80 metų); iš jų 7,2 % buvo ≥ 65 metų. Iš 850 pacientų, šiuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose atsitiktinės atrankos būdu priskirtų vartoti placebo arba Cimzia, 29 % anksčiau nebuvo taikytas sisteminis psoriazės gydymas. 47 % anksčiau buvo gydyti fototerapija arba chemofototerapija, o 30 % – biologiniu psoriazės gydymo būdu. Iš 850 14 % vartojo bent vieną NNF antagonistą, 13 % – anti-IL-17, o 5 % – anti-IL-12/23. Aštuoniolika procentų pacientų pradinio įvertinimo metu pranešė sirgę psoriaziniu artritu. Vidutinis PASI įvertis pradinio įvertinimo metu buvo 20, o intervalas – nuo 12 iki 69. Pradinio įvertinimo BGĮ įvertis buvo nuo vidutinio (70 %) iki sunkaus (30 %). Vidutinis BGĮ įvertis pradinio įvertinimo metu buvo 25 %, o intervalas – nuo 10 % iki 96 %.

Klinikinis atsakas 16 ir 48 savaitėmis

Pagrindiniai tyrimų „CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“ rezultatai pateikti 12 lentelėje.

12 lentelė. Klinikinis atsakas tyrimų „CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“ metu 16 savaitę ir 48 savaitę

16 savaitė		16 savaitė		48 savaitė	
CIMPASI-1					
	Placebas N = 51	200 mg Cimzia K2S ^{a)} N = 95	400 mg Cimzia K2S N = 88	200 mg Cimzia K2S N = 95	400 mg Cimzia K2S N = 88
BGI „švarus“ arba „beveik švarus“ ^(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					
	Placebas N = 49	200 mg Cimzia K2S ^{a)} N = 91	400 mg Cimzia K2S N = 87	200 mg Cimzia K2S N = 91	400 mg Cimzia K2S N = 87
BGI „švarus“ arba „beveik švarus“ ^(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 vartota kas 2 savaites, prieš tai 0, 2 ir 4 savaitėmis suvartojus 400 mg įsotinamąją dozę.

^{b)} BGĮ 5 kategorijų skalė. Gydymo sėkmė, vertinama rodikliu „švarus“ (0) arba „beveik švarus“ (1), reiškė jokių psoriazės požymių arba normalią - rožinę pakitimų spalvą, be jokio lakštelių sustorėjimo ir jokio arba minimalaus židininio pleiskanojimo.

* Cimzia plg. su placebo: $p < 0,0001$.

PASI ir BGI atsako dažnis ir p vertės buvo apskaičiuotos taikant logistinės regresijos modelį, pagal kurį trūkstami duomenys buvo priskirti sąlyginio priskyrimo pagal Markovo grandinių Monte Karlo (MGMK) metodą. Tiriamieji, kurie baigė arba pasitraukė (nes nepasiekė atsako PASI 50), 48 savaitę laikyti nepatyrusiais atsako.

Rezultatai yra iš atsitiktinės atrankos būdu suskirstytos grupės.

Tyrimo „CIMPACT“ pagrindiniai duomenys pateikti 13 lentelėje.

13 lentelė. Klinikinis atsakas 12 ir 16 „CIMPACT“ tyrimo savaitę

	12 savaitė				16 savaitė		
	Placebas N = 57	200 mg Cimzia K2S ^{a)} N = 165	400 mg Cimzia K2S N = 167	50 mg etanercepto 2KS N = 170	Placebas N = 57	200 mg Cimzia K2S N = 165	400 mg Cimzia K2S 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 %*
BGI „švarus“ arba „beveik švarus“ ^{b)}	1,9 %	39,8 %**	50,3 %*	39,2 %	3,4 %	48,3 %*	58,4 %*

^{a)} 200 mg Cimzia vartotas kas 2 savaites, prieš tai 0, 2 ir 4 savaitėmis suvartojus 400 mg įsotinamąją dozę.

^{b)} BGI 5 kategorijų skalė. Gydomo sėkmė, vertinama rodikliu „švarus“ (0) arba „beveik švarus“ (1), reiškė jokių psoriazės požymių arba normali - rožinė pakitimų spalva, be jokio lakštelių sustorėjimo ir jokio arba minimalus židininis pleiskanojimas.

* Cimzia plg. su placebo: $p < 0,0001$.

[§] 200 mg Cimzia kas 2 savaites palyginti su 50 mg etanercepto dukart per savaitę rezultatas buvo ne blogesnis (etanercepto ir 200 mg Cimzia kas 2 savaites skirtumas buvo 8,0 %, 95 % PI – 2,9, 18,9 pagal iš anksto nustatytą 10 % lygiavertiškumo ribą).

^{§§} 400 mg Cimzia kas dvi savaites palyginti su 50 mg etanercepto dukart per savaitę rezultatas buvo pranašesnis ($p < 0,05$).

** Cimzia plg. su placebo $p < 0,001$. Atsako dažnis ir p vertės pagal logistinės regresijos modelį.

Trūkstami duomenys sąlygiškai priskirti dauginiu priskyrimu pagal MGMK metodą. Rezultatai yra iš atsitiktinės atrankos būdu suskirstytos grupės.

Visuose 3 tyrimuose pasiekusiųjų PASI 75 dažnis nuo 4 savaitės Cimzia grupėje buvo reikšmingai didesnis nei placebo grupėje.

Abi Cimzia dozės pasirodė veiksmingos, palyginti su placebo, neatsižvelgiant į amžių, lytį, kūno masę, KMI, psoriazės ligos trukmę, ankstesnį gydymą sisteminiais vaistinėmis preparatais ir ankstesnį gydymą biologiniais preparatais.

Atsako išlikimas

Pagal jungtinę „CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“ analizę, pacientų, kurie 16 savaitę pasiekė atsaką PASI 75 ir vartojo 400 mg Cimzia kas 2 savaites (N = 134 iš 175 atsitiktinės atrankos būdu atrinktų tiriamųjų) arba 200 mg Cimzia kas 2 savaites (N = 132 iš 186 atsitiktinės atrankos būdu atrinktų tiriamųjų), atsako išlikimas 48 savaitę atitinkamai buvo 98,0 % ir 87,5 %. Tarp pacientų, kurių BGI 16 savaitę buvo „švarus“ arba „beveik švarus“ ir kurie vartojo 400 mg Cimzia kas 2 savaites (N = 103 iš 175) arba 200 mg Cimzia kas 2 savaites (N = 95 iš 186), atsako išlikimas 48 savaitę atitinkamai buvo 85,9 % ir 84,3 %.

Po papildomo 96 savaitės atvirojo gydymo (144 savaitę) buvo įvertinta, ar atsakas išliko. Iki 144 savaitės ryšys nutrūko su 21 % visų atsitiktinės atrankos būdu atrinktų tiriamųjų. Maždaug 27 % baigusiuoju tyrimą pacientų, kurie pradėjo atvirojo gydymo 200 mg Cimzia kas 2 savaites laikotarpį nuo 48 iki 144 savaitės, atsakui palaikyti jų dozė buvo padidinta iki 400 mg Cimzia kas 2 savaites.

Atliekant analizę, kurioje visi gydymo nesėkmę patyrę pacientai buvo laikomi nepatyrusiais atsako, 200 mg Cimzia kas 2 savaites gydymo grupės atsako išlaikymas pagal atitinkamą vertinamąją baigtį po papildomų 96 savaitių atvirojo gydymo tiriamųjų, kurie 16 savaitę buvo patyrę atsaką, pagal PASI 75 rodiklį buvo 84,5 %, o pagal rodiklį BGI „švarus“ arba „beveik švarus“ – 78,4 %. 400 mg Cimzia kas 2 savaites gydymo grupės, perėjusios į atvirojo gydymo 200 mg Cimzia kas 2 savaites laikotarpį, tiriamųjų, kurie 16 savaitę buvo patyrę atsaką, atsako išlaikymas pagal PASI 75 rodiklį buvo 84,7 %, o pagal rodiklį BGI „švarus“ arba „beveik švarus“ – 73,1 %.

Šis atsako dažnis nustatytas taikant logistinės regresijos modelį, pagal kurį trūkstami duomenys buvo priskirti per 48 arba 144 savaites sąlyginį priskyrimu (MGMK metodu) kartu su NRI dėl gydymo nesėkmių.

Tyrime „CIMPACT“, tarp 16 savaitę pasiekusių atsaką PASI 75, kurie vartojo 400 mg Cimzia kas 2 savaites ir buvo atsitiktinės atrankos būdu priskirti vartoti 400 mg Cimzia kas 2 savaites, 200 mg Cimzia kas 2 savaites arba placebo, 48 savaitę atsaką PASI 75 patyrusiųjų dažnis buvo didesnis Cimzia grupėse, palyginti su placebo grupe (atitinkamai 98,0 %, 80,0 % ir 36,0 %). Tarp 16 savaitę pasiekusių atsaką PASI 75, kurie vartojo 200 mg Cimzia kas 2 savaites ir buvo atsitiktinės atrankos būdu priskirti vartoti 400 mg Cimzia kas 4 savaites, 200 mg Cimzia kas 2 savaites arba placebo, 48 savaitę atsaką PASI 75 patyrusiųjų dažnis taip pat buvo didesnis Cimzia grupėse, palyginti su placebo grupe (atitinkamai 88,6 %, 79,5 % ir 45,5 %). Trūkstami duomenys buvo pakeisti sąlyginio nepatyrusiųjų atsako priskyrimu.

Gyvenimo kokybė / paciento praneštos baigtys

16 savaitę („CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“) nuo tyrimo pradžios stebėtas statistškai reikšmingas Dermatologinės gyvenimo kokybės indekso (angl. *Dermatology Life Quality Index, DLQI*) pagerėjimas lyginant su placebo. Vidutinis DLQI sumažėjimas (pagerėjimas) 16 savaitę nuo tyrimo pradžios siekė nuo -8,9 iki -11,1 vartojant 200 mg Cimzia kas 2 savaites, nuo -9,6 iki -10,0 vartojant 400 mg Cimzia kas 2 savaites palyginti su -2,9 – -3,3 vartojant placebo.

Be to, 16 savaitę gydymas Cimzia buvo siejamas su didesne dalimi pacientų, pasiekusių DLQI 0 arba 1 (400 mg Cimzia kas 2 savaites: atitinkamai 45,5 % ir 50,6 %; 200 mg Cimzia kas 2 savaites: atitinkamai 47,4 % ir 46,2 %, palyginti su placebo: atitinkamai 5,9 % ir 8,2 %).

DLQI įverčio pagerėjimas iki 144 savaitės buvo išlaikytas arba šiek tiek pablogėjo.

Cimzia gydyti pacientai pranešė apie didesnę pagerėjimą pagal Ligoninės nerimo ir depresijos skalę (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale, (HADS)-D*), palyginti su placebo.

Imunogeniškumas

Toliau pateikti duomenys rodo procentinę dalį pacientų, kurių antikūnų prieš certolizumabo pegolą tyrimų rezultatai ELISA metodu ir vėliau tiriant jautresniu metodu buvo teigiami, ir šis rodiklis labai priklauso nuo tyrimo jautrumo ir specifiškumo. Tyrimo metu stebimas antikūnų (įskaitant neutralizuojančiuosius antikūnus) atsiradimo paplitimas labai priklauso nuo keletų veiksnių, įskaitant tyrimo jautrumą ir specifiškumą, tyrimo metodiką, mėginių tvarkymą, mėginių ėmimo laiką, kartu vartojamus vaistus ir pirminę ligą. Dėl šių priežasčių antikūnų prieš certolizumabo pegolą paplitimo, nustatyto toliau aprašytuose tyrimuose ir kituose tyrimuose ar prieš kitus preparatus, palyginimas gali būti klaidinantis.

Reumatoidinis artritas

RA placebo kontroliuojamųjų tyrimų metu bendras pacientų, kuriems bent vieną kartą buvo nustatyta antikūnų prieš Cimzia, procentas buvo 9,6%. Maždaug trečdaliui pacientų, turinčių antikūnų, antikūnai buvo neutralizuojantys *in vitro*. Pacientams, kartu gydytiems imunosupresantais (MTK), rečiau išsivystė antikūnų nei tiems, kurie pradžioje nebuvo gydyti imunosupresantais. Antikūnų susidarymas buvo susijęs su sumažėjusia vaisto koncentracija plazmoje ir kai kuriems pacientams su sumažėjusiu vaisto veiksmingumu.

2 ilgalaikių (ekspozicija iki 5 metų) atvirų tyrimų metu bendras pacientų, kuriems bent vieną kartą

buvo nustatyta antikūnų prieš Cimzia, procentas buvo 13% (8,4% visų pacientų antikūnų prieš Cimzia susidarymas buvo trumpalaikis ir dar 4,7% pacientų antikūnų susidarymas buvo nuolatinis). Bendras pacientų, kuriems buvo nustatyti antikūnai su nuolatiniu vaisto koncentracijos plazmoje sumažėjimu, procentas buvo 9,1%. Panašiai kaip placebo kontroliuojamuose tyimuose, antikūnų susidarymas buvo susijęs su sumažėjusiu veiksmingumu kai kuriems pacientams.

Farmakodinamikos modelis pagrįstas tyrimo III fazės duomenų parodymais, kad apie 15% pacientų atsirado antikūnai, vartojant 6 mėnesius rekomenduojamų dozių režimu (200 mg kas 2 savaitės, didinant dozę), netaikant MTK gydymo. Šis skaičius sumažėja, padidinus taikomo MTK gydymo dozes. Šie duomenys sutinka su stebėjimo duomenimis.

Psoriazinis artritas

Placebu kontroliuojamo III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo psoriazinio artritu sergantys pacientai, metu bendras pacientų, kuriems bent vieną kartą buvo nustatyta antikūnų prieš Cimzia iki 24 savaitės, procentas buvo 11,7%. Antikūnų susidarymas buvo susijęs su sumažėjusia vaisto koncentracija plazmoje.

Viso tyrimo metu (iki 4 metų) bendras pacientų, kuriems bent vieną kartą buvo nustatyta antikūnų prieš Cimzia, procentas buvo 17,3% (8,7% pacientų antikūnų prieš Cimzia susidarymas buvo trumpalaikis ir dar 8,7% pacientų antikūnų prieš Cimzia susidarymas buvo nuolatinis). Bendras pacientų, kuriems buvo nustatyti antikūnai su nuolatiniu vaistinio preparato koncentracijos plazmoje sumažėjimu, procentas buvo 11,5%.

Plokštelinė psoriazė

III fazės placebo ir aktyviojo preparato kontroliuojamuose tyimuose procentinė dalis pacientų kurių Cimzia antikūnų tyrimo rezultatai bent vienu atveju gydymo metu iki 48 savaitės atitinkamai 400 mg Cimzia kas 2 savaites grupėje ir 200 mg Cimzia kas 2 savaites grupėje buvo 8,3 % (22/265) ir 19,2 % (54/281). Tyimuose „CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“ šešiasdešimties pacientų antikūnų tyrimo rezultatas buvo teigiamas, 27 iš jų buvo galima įvertinti neutralizuojančius antikūnus ir jų rezultatas buvo teigiamas. Pirmieji teigiami antikūnų tyrimo rezultatai atvirojo gydymo laikotarpiu pastebėti 2,8 % (19/668) pacientų. Antikūnų atsiradimas buvo siejamas su mažesne vaistinio preparato koncentracija plazmoje, o kai kuriems pacientams – su mažesniu veiksmingumu.

Ašinis spondiloartritas

AS001

AS001 placebo kontroliuojamojo III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu (ankilozinio spondilito ir neradiografinio ašinio spondiloartrito subpopuliacijos), metu bendras pacientų, kuriems bent vieną kartą buvo nustatyta antikūnų prieš Cimzia iki 24 savaitės, procentas buvo 4,4 %. Antikūnų atsiradimas buvo siejamas su mažesne vaisto koncentracija plazmoje.

Viso tyrimo metu (iki 192 savaitės) bendras pacientų, kuriems bent vieną kartą buvo nustatyta antikūnų prieš Cimzia, procentas buvo 9,6 % (4,8 % pacientų antikūnų prieš Cimzia susidarymas buvo trumpalaikis ir dar 4,8 % pacientų antikūnų prieš Cimzia susidarymas buvo nuolatinis). Bendras pacientų, kuriems buvo nustatyti antikūnai su nuolatiniu vaistinio preparato koncentracijos plazmoje sumažėjimu, procentas buvo 6,8 %.

AS0006 ir C-OPTIMISE

Jautresnis ir vaistui tolerantiškesnis tyrimas pirmą kartą buvo naudotas atliekant tyrimą AS0006 (o vėliau ir tyrimo C-OPTIMISE), todėl gauta didesnė dalis mėginių su išmatuojamu antikūnų prieš Cimzia kiekiu, taigi, ir didesne dalimi pacientų, priskiriamų teigiamų antikūnų rezultatų grupei. Tyrimo AS0006 bendras pacientų, kuriems aptikta antikūnų prieš Cimzia, atvejų dažnis buvo 97 % (248 iš 255 pacientų) po iki 52 savaičių gydymo. Tik didžiausi titrai buvo susieti su sumažėjusia Cimzia koncentracija plazmoje, tačiau poveikis veiksmingumui stebėtas nebuvo. Panašūs rezultatai dėl antikūnų prieš Cimzia buvo gauti ir tyrimo C-OPTIMISE. C-OPTIMISE rezultatai taip pat parodė, kad dozės sumažinimas iki 200 mg Cimzia kas 4 savaites nepakeitė imunogeniškumo vertinamųjų baigčių.

Apie 22 % (54 iš 248) tyrimo AS0006 pacientų, kuriems kuriuo nors metu nustatyta antikūnų prieš Cimzia, turėjo antikūnų, klasifikuojamų kaip neutralizuojančiųjų. Neutralizuojančioji antikūnų būseną tyrime C-OPTIMISE nebuvo vertinta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Certolizumabo pegolo koncentracijos plazmoje proporcingos dozei. Farmakokinetika reumatoidiniu artritu ir psoriaze sergančių pacientų organizme buvo tokia pati, kaip ir sveikų tiriamųjų.

Absorbcija

Suleisto po oda certolizumabo pegolo maksimali koncentracija plazmoje pasiekama tarp 54 ir 171 valandų po injekcijos. Certolizumabo pegolo biologinis prieinamumas (F) suleidus po oda yra maždaug 80% (nuo 76% iki 88%), palyginti su biologiniu prieinamumu suleidus jį į veną.

Pasiskirstymas

Tariamasis pasiskirstymo tūris (V/F) nustatytas 8,01 l pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, populiacijos farmakokinetine analize ir 4,71 l pacientų, sergančių plokšteline psoriaze, populiacijos farmakokinetine analize.

Biotransformacija ir eliminacija

Pegiliacija, kovalentinis PEG polimero prijungimas prie peptidų, sulėtina jų eliminaciją iš cirkuliacijos veikiant įvairiems mechanizms, įskaitant sumažėjusį inkstų klirensą, sumažėjusią proteolizę ir sumažėjusį imunogeniškumą. Atitinkamai certolizumabas pegolas yra antikūno Fab' fragmentas, sujungtas su PEG, kad galutinis plazmos pusinės Fab' eliminacijos laikas pailgėtų iki tokio, kuris prilygtų viso antikūno eliminacijos laikui. Galutinis pusinės eliminacijos fazės laikas ($t_{1/2}$) buvo maždaug 14 dienų visoms tirtoms dozėms.

Apskaičiuota, kad suleidus po oda klirensas yra 21,0 ml/val., atliekant reumatoidinio artrito populiacijos farmakokinetinę analizę su duomenų išsibarstymu 30,8% (CV) pakartotinai tiriant asmenis ir 22,0% – pakartotinai tiriant atvejus. Kai buvo vertinama taikant ankstesnį ELISA metodą, esant antikūnams prieš certolizumabą pegolą, jo klirensas padidėja maždaug tris kartus. Lyginant su asmenimis, sveriančiais 70 kg, klirensas yra 29% mažesnis pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, kurių kūno svoris 40 kg ir 38% didesnis sergantiems reumatoidiniu artritu, kurių kūno svoris 120 kg. Klirensas po poodinio pavartojimo psoriaze sergantiems pacientams buvo 14 ml/val, o kintamumas tarp tiriamųjų – 22,2 % (VK).

Fab fragmentas sudarytas iš baltymo junginių ir tikėtina, kad proteolizės būdu bus suardytas iki peptidų ir amino rūgščių. Dekonjuguoto PEG komponentas greitai pašalinamas iš plazmos ir pašalinimo kiekis per inkstus nežinomas.

Ypatingosios populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Specialių klinikinių tyrimų, kuriais būtų galima nustatyti certolizumabo pegolo ar jo PEG frakcijos farmakokinetiką esant sutrikusiai inkstų funkcijai, nebuvo atlikta. Tačiau populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad asmenų, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, kreatinino klirensas nepakito. Nėra pakankamai duomenų, kad būtų galima rekomenduoti kitokį dozavimą, esant vidutiniam ir sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui. Tikėtina, kad certolizumabo pegolo polietileno glikolio (PEG) frakcijos farmakokinetika priklauso nuo inkstų funkcijos, tačiau ji nebuvo tirta pacientams, kuriems buvo sutrikusi inkstų funkcija.

Sutrikusi kepenų funkcija

Nebuvo atlikta specialių klinikinių tyrimų, norint įvertinti sutrikusios kepenų funkcijos poveikį certolizumabo pegolo farmakokinetikai.

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Specialių klinikinių tyrimų su senyvais pacientais nebuvo atlikta. Populiacijos farmakokinetikos analizės, atliktos pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, iš kurių 78 asmenys (13,2% populiacijos) buvo 65 metų amžiaus ir vyresni, o seniausias asmuo turėjo 83 metus, duomenimis, amžius farmakokinetikai poveikio neturi. Pagal plokštelinę psoriaze sergančių suaugusių pacientų populiacijos farmakokinetikos analizę amžiaus įtakos nepastebėta.

Nėštumas

Klinikiniame tyrime 21 moteris nėštumo metu ir bent 13 savaičių po gimdymo vartojo Cimzia 200 mg arba 400 mg palaikomąją dozę kas 2 savaites arba 400 mg kas 4 savaites (žr. 4.6 skyrių).

Remiantis populiacijos FK modeliavimu, esant tirtiems dozavimo režimams sisteminės Cimzia ekspozicijos mediana buvo apskaičiuota kaip lygi 22 % (PPK) ir 36 % (C_{min}) žemesnė nėštumo metu (ir didesnis sumažėjimas stebėtas per trečiąjį trimestrą), palyginti su pagimdžiusiomis arba nenėščiomis moterimis.

Nors certolizumabo pegolio koncentracija plazmoje buvo žemesnė nėštumo metu, palyginti su laikotarpiu po gimdymo, ji vis tiek atitiko koncentracijos intervalą, stebėtą tarp nenėščių suaugusių pacienčių, sergančių psoriaze, axSpA ir reumatoidiniu artritu.

Lytis

Lyties įtakos certolizumabo pegolo farmakokinetikai nebuvo. Moterų certolizumabo pegolo sisteminė ekspozicija gali būti šiek tiek didesnė, kadangi mažėjant kūno svoriui, mažėja ir klirensas.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Remiantis II fazės ir III fazės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys pacientai, duomenimis, buvo nustatytas populiacijos ekspozicijos ir atsako ryšys tarp vidutinės certolizumabo pegolo koncentracijos plazmoje dozavimo intervalu (C_{avg}) ir veiksmingumo (patyrusių atsaką ACR 20 apibrėžtis). Tipiška C_{avg} , kuri sukelia pusę maksimalios galimybės, kad bus ACR 20 atsakas (EC_{50}) buvo 17 $\mu\text{g/ml}$ (95% PI: 10-23 $\mu\text{g/ml}$). Panašiai ir remiantis III fazės klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo psoriaze sergantys pacientai, duomenimis nustatytas populiacijos ekspozicijos ir atsako sąryšis tarp vidutinės certolizumabo pegolo koncentracijos plazmoje ir PASI su EC_{90} rodikliu 11,1 $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pagrindiniai iiklinikiniai saugumo tyrimai buvo atlikti su *cynomolgus* beždžionėmis. Žiurkių ir beždžionių, skiriant dozes, didesnes negu žmonėms, histopatologiniai tyrimai parodė ląstelių, daugiausia makrofagų, vakuolizaciją kai kuriuose organuose (limfmazgiuose, injekcijos vietoje, blužnyje, antinksčiuose, gimdoje, gimdos kaklelyje, smegenų kraujagysliniame rezginyje ir epitelinėse kraujagyslinio rezginio ląstelėse). Tikėtina, kad šis pakitimas buvo dėl PEG frakcijos pasisavinimo ląstelėse. Žmogaus vakuolizuotų makrofagų funkcijos tyrimai *in vitro* parodė, kad visos jų tirtos funkcijos išliko. Tyrimų su žiurkėmis duomenimis, davus vienkartinę PEG dozę, > 90% buvo pašalinta per 3 mėnesius. Daugiausia buvo pašalinama su šlapimu.

Certolizumabas pegolas kryžmiškai nereaguoja su graužikų NNF. Todėl reprodukcinių toksiškumo tyrimai buvo atlikti su homologiniu reagentu, atpažįstančiu žiurkių NNF. Šių duomenų svarba, vertinant pavojų žmogui gali būti nedidelė. Skiriant pegiliuoto graužikų antikūno prieš žiurkių NNF α Fab (cTN3 PF), po ilgalaikio NNF α slopinimo nebuvo stebima nepageidaujamo poveikio vaikingoms žiurkių patelėms, jų vaisingumui, embrio-fetaliniams, peri- ir postnataliniams reprodukcijos rodikliams. Žiurkių patinams buvo stebėtas spermatozoidų judrumo sumažėjimas ir spermatozoidų skaičiaus mažėjimo tendencija.

Pasiskirstymo tyrimai parodė, kad cTN3 PF patekimas per placentą į vaisiaus kraujotaką ir per pieną naujagimiui yra nereikšmingas. Certolizumabas pegolas nesijungia prie žmonių naujagimių Fc receptoriaus (FcRn). Žmogaus uždarojo placentos perdavimo modelio *ex vivo* duomenimis nustatytas nedidelis ar nereikšmingas perdavimas į embriono ertmę. Be to, bandymai su nuo FcRn priklausoma transcitoze žmogaus FcRn transfekuotose ląstelėse parodė, kad patekimas yra nereikšmingas (žr. 4.6 skyrių).

Ikiklinikinių tyrimų metu nebuvo pastebėta jokio mutageninio ar klastogeninio poveikio. Certolizumabo pegolo kancerogeniškumo tyrimai nebuvo atlikti.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio acetatas
Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Taip pat žr. 6.4 skyrių, kuriame nurodytas tinkamumo laikas laikant kambario temperatūroje iki 25 °C.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Užpildyti švirkštikliai gali būti laikomi kambario temperatūroje (iki 25 °C) vieną iki 10 dienų laikotarpį, apsaugant nuo šviesos. Šiam laikotarpiui pasibaigus užpildytus švirkštiklius **būtina panaudoti arba išmesti**.

6.5 Talpyklės pobūdis ir josturinys

1 ml užpildytas švirkštiklis (*AutoClicks*), kuriame yra užpildytas švirkštas (I tipo stiklo) su stūmoklio kamščiu (bromobutilo guma), kuriame yra 200 mg certolizumabo pegolo. Apsauginis adatos gaubtas yra stireno butadieno guma, kurioje yra natūralaus kaučiuko latekso darinio (žr. 4.4 skyrių).

Pakuotės dydžiai: 2 užpildyti švirkštikliai ir 2 alkoholiu sumirkyti tamponai, sudėtinės pakuotės, kuriose yra 6 (3 pakuotės po 2) užpildyti švirkštikliai ir 6 (3 pakuotės po 2) alkoholiu sumirkyti tamponai, sudėtinės pakuotės, kuriose yra 10 (5 pakuotės po 2) užpildytų švirkštiklių ir 10 (5 pakuotės po 2) alkoholiu sumirkytų tamponų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsami paruošimo ir vartojimo instrukcija Cimzia užpildytame švirkštiklyje pateikiama pakuotės lapelyje.

Šis vaistinis preparatas tinkamas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Briuselis
Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS(-IAI)

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

9. REGISTRACIJOS / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. spalio 1 d.
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. gegužės 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 1 ml dozės skaičiuoklio užtaise yra 200 mg certolizumabo pegolo.

Certolizumabas pegolas yra rekombinantinis humanizuotas antikūno Fab' fragmentas prieš naviko nekrozės faktorių alfa (NNFα), ekspresuojamas *Escherichia coli* ir sujungtas su polietileno glikoliu (PEG).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus ar opalescuojantis, bespalvis arba geltonas tirpalas. Paruošto tirpalo pH yra apie 4,7.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatooidinis artritas

Cimzia ir metotreksato (MTK) derinys skiriamas:

- suaugusių pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu reumatooidiniu artritu (RA), kurių reakcija į ligą modifikuojančius antireumatinčius vaistus (LMARV), įskaitant MTK, buvo nepakankama, gydymui. Tais atvejais, kai netoleruojamas MTK ar kai negalima tęsti gydymo MTK, galima gydyti vien tik Cimzia
- sunkaus, aktyvaus ir progresuojančio RA gydymui suaugusiesiems, dar negydytiems MTK ar kitais LMARV.

Cimzia, vartojamas kartu su MTK, sumažina sąnarių pažeidimo progresavimą (rentgenologinio tyrimo duomenimis) ir pagerina jų funkciją.

Ašinis spondiloartritas

Cimzia skirtas suaugusiems pacientams sunkaus aktyvaus ašinio spondiloartrito, pasireiškiančio toliau nurodytomis formomis, gydymui.

Ankilozinis spondilitas (AS) (dar vadinamas radiografiniu ašiniu spondiloartritu)

Suaugusiesiems, sergantiems sunkiu aktyviu ankiloziiniu spondilitu, kuriems stebimas nepakankamas atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU).

Ašinis spondiloartritas be radiografinių AS požymių (dar vadinamas neradiografiniu ašiniu spondiloartritu)

Suaugusiesiems, sergantiems sunkiu aktyviu ašiniu spondiloartritu be radiografinių AS požymių, bet turintiems objektyvių uždegimo požymių, remiantis padidėjusia C reaktyvinio baltymo (CRB) koncentracija ir (arba) magnetinio rezonanso tyrimo (MRT) duomenimis, kuriems stebimas nepakankamas atsakas į gydymą NVNU.

Psoriazinis artritas

Cimzia skirtas suaugusiųjų, sergančių aktyviu psoriaziniu artritu, kurių atsakas į gydymą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (LMARV) buvo nepakankamas, gydymui kartu su metotreksatu (MTK).

Tais atvejais, kai netoleruojamas metotreksatas ar kai negalima tęsti gydymo metotreksatu, galima gydyti vien tik Cimzia.

Plokštelinė psoriazė

Cimzia skirtas vidutinio sunkumo ir sunkiai plokštelinei psoriazei gydyti suaugusiems, kurie yra tinkami sisteminiam gydymui.

Daugiau informacijos apie gydomąjį poveikį pateikiama 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti bei prižiūrėti gydytojas, patyręs diagnozuojant ir gydant būkles, kurių gydymui skirtas Cimzia. Pacientui turi būti duota speciali priminimo kortelė.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas, ašinis spondiloartritas, plokštelinė psoriazė

Isotinamoji dozė

Rekomenduojama pradinė Cimzia dozė suaugusiems pacientams yra 400 mg (leidžiamos 2 injekcijos po oda po 200 mg) 0, 2 ir 4 savaitėmis. Jeigu reikia, reumatoidinio artrito ir psoriazinio artrito gydymui, vartojant Cimzia, galima tęsti gydymą metotreksatu.

Palaikomoji dozė

Reumatoidinis artritas

Po pradinės dozės rekomenduojama palaikomoji Cimzia dozė suaugusiems pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, yra 200 mg kas 2 savaites. Pasireiškus klinikiniam atsakui, galima svarstyti alternatyvios palaikomosios 400 mg dozės kas 4 savaites skyrimą. Jeigu reikia, vartojant Cimzia galima tęsti gydymą metotreksatu.

Ašinis spondiloartritas

Po pradinės dozės rekomenduojama palaikomoji Cimzia dozė suaugusiems pacientams, sergantiems ašiniu spondiloartritu, yra 200 mg kas 2 savaites arba 400 mg kas 4 savaites. Praėjus bent vieneriems gydymo Cimzia metams, galima svarstyti galimybę pacientus, kurių remisija ilgalaikė, gydyti sumažinta palaikomąja 200 mg kas 4 savaites doze (žr. 5.1 skyrių).

Psoriazinis artritas

Po pradinės dozės rekomenduojama palaikomoji Cimzia dozė suaugusiems pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu, yra po 200 mg kas 2 savaites. Pasireiškus klinikiniam atsakui, galima svarstyti alternatyvios palaikomosios po 400 mg dozės kas 4 savaites skyrimą. Jeigu reikia, vartojant Cimzia galima tęsti gydymą metotreksatu.

Aukščiau nurodytoms indikacijoms turimi duomenys rodo, kad klinikinė reakcija paprastai pasiekama per 12 gydymo savaitių. Gydymo tęsimas turi būti kruopščiai apsvarstomas pacientams, kuriems nepasireiškė akivaizdi terapinė nauda per pirmąsias 12 savaitių.

Plokštelinė psoriazė

Po pradinės dozės palaikomoji Cimzia dozė plokšteline psoriaze sergantiems suaugusiems pacientams yra 200 mg kas 2 savaites. Pacientams, kurių atsakas nepakankamas, gali būti apsvarstytas 400 mg dozės skyrimas kas 2 savaites (žr. 5.1 skyrių).

Turimi plokšteline psoriaze sergančių suaugusiųjų duomenys rodo, kad klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 16 gydymo savaitių. Jeigu per pirmąsias 16 gydymo savaitių terapinės naudos požymių nėra, reikia atidžiai pergalvoti ar verta pacientams toliau tęsti gydymą. Kai kuriems pacientams, kurių pradinis atsakas dalinis, tęsiant gydymą po 16 savaitės būklė gali pagerėti.

Praleista dozė

Pacientams, kurie praleido dozę, reikia rekomenduoti susileisti sekančią Cimzia dozę iškart kai tik prisimena ir tęsti kitų dozių injekcijas, kaip nurodyta.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija (< 18 metų)

Cimzia saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra.

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Dozės koreguoti nereikia. Farmakokinetikos tyrimų duomenimis, amžius poveikio neturi (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Cimzia poveikio šioms pacientams tyrimų nebuvo atlikta. Jokių dozavimo rekomendacijų nėra (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Visas dozės skaičiuoklio užtaiso turinys (1 ml) turi būti suleistas tiksliai po oda, naudojant elektromechaninę injekcijos prietaisą *ava*. Injekciją reikia atlikti šlaunies ar pilvo srityje.

Cimzia injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise yra skirtas vienkartiniam naudojimui kartu su elektromechaniniu injekcijos prietaisu *ava*. Jeigu gydytojas nusprendžia, pacientai, atitinkamai apmokyti atlikti injekciją, gali patys susileisti Cimzia, naudojant elektromechaninę injekcijos prietaisą *ava* kartu su vienkartinio dozės skaičiuoklio užtaisu. Gydytojas turi aptarti su pacientu kuris injekcijos atlikimo būdas yra tinkamiausias.

Pirminės versijos injekcijos prietaisu *ava* negalima leisti 400 mg palaikomosios dozės kas 2 savaites (plokštelinė psoriazė) arba 200 mg sumažintos palaikomosios dozės kas 4 savaites (ašinis spondiloartritas); pacientams, vartojantiems šias palaikomasias dozes, gydytojui rekomenduojama naudotis *ava* injekcijos prietaiso versija „*ava Connect*“ arba pritaikyti kitą suleidimo prietaisą.

Vartojant reikia vadovautis vartojimo instrukcijomis pakuotės lapelio pabaigoje ir vartotojo vadovu, pateiktu su elektromechaniniu injekcijos prietaisu *ava*.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvi tuberkuliozė ar kita sunki infekcija, pvz., sepsis ar oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas (NYHA III/IV klasė) (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcijos

Prieš pradėdant gydyti Cimzia, gydymo metu ir pabaigus gydymą, reikia atidžiai stebėti pacientus, kad būtų laiku nustatyti infekcijos, įskaitant tuberkuliozę, simptomai. Kadangi certolizumabo pegolo eliminacija gali trukti iki 5 mėnesių, pacientus reikia stebėti visą šį laikotarpį (žr. 4.3 skyrių).

Negalima pradėti gydyti Cimzia pacientų, sergančių kliniškai reikšminga aktyvia infekcine liga, įskaitant lėtines ar vietines infekcijas, kol infekcija nebus suvaldyta (žr. 4.3 skyrių).

Gydymo Cimzia metu atsiradus infekcijai, pacientus reikia atidžiai stebėti. Jei pacientams atsiranda nauja sunki infekcinė liga, gydymą Cimzia reikia nutraukti, kol infekcija nebus suvaldyta. Gydytojai turi atsargiai skirti Cimzia pacientams, kuriems yra buvę pasikartojančių ar oportunistinių infekcijų, ar tiems, kurių gretutinė būklė gali lemti infekcijos atsiradimą, įskaitant ir gydymą imunosupresantais.

Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, dėl pačios ligos ir taikomo gydymo gali nepasireikšti tipiški infekcijos simptomai, įskaitant karščiavimą. Todėl nepaprastai svarbu anksti nustatyti bet kokią infekcinę ligą, ypač sunkią, netipiškai pasireiškiančią infekciją, kad diagnozė nebūtų nustatyta per vėlai ir būtų laiku pradėtas gydymas.

Yra duomenų apie sunkias infekcines ligas, įskaitant sepsį ir tuberkuliozę (taip pat ir miliarinę, diseminuotą ar ekstrapulmoninę tuberkuliozę) ir oportunistines infekcijas (pvz., histoplazmozę, nokardiozę, kandidamiozę) pacientams, gydomiems Cimzia. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi.

Tuberkuliozė

Prieš pradėdant gydymą Cimzia, visi pacientai turi būti patikrinti dėl aktyvios ar neaktyvios (latentinės) tuberkuliozės. Itin detalios medicininiai duomenys turi būti įvertinti pacientams, sirgusiems tuberkulioze, galėjusiems turėti kontaktų su sergančiais aktyvia tuberkulioze, taip pat gydytiems ar gydomiems imunosupresantais. Visiems pacientams reikia atlikti tinkamus atrankinius tyrimus, t. y. tuberkulino odos mėginį ir krūtinės ląstos rentgenologinį tyrimą (gali būti taikomos vietinės rekomendacijos). Atliktų tyrimų rezultatus rekomenduojama surašyti į paciento priminimo kortelę. Gydytojams reikia prisiminti apie klaidingai neigiamų tuberkulino odos mėginių galimybę, ypač sunkiai sergantiems pacientams, arba tiems, kurių imuninė sistema nusilpusi.

Jei prieš pradėdant gydymą ar gydymo metu diagnozuojama aktyvi tuberkuliozė, negalima pradėti gydyti Cimzia arba gydymas turi būti nutraukiamas (žr. 4.3 skyrių).

Jei įtariama neaktyvi (latentinė) tuberkuliozė reikia pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu patirties tuberkuliozės gydyme. Visose žemiau aprašytose situacijose, gydymo Cimzia naudos/rizikos santykis turi būti kruopščiai apsvarstytas.

Jei diagnozuojama latentinė tuberkuliozė, prieš pradėdant gydyti Cimzia reikia taikyti atitinkamą tuberkuliozės gydymą, laikantis vietinių rekomendacijų.

Prieš pradėdant gydyti Cimzia, reikia apsvarstyti galimybę taikyti tuberkuliozės gydymą pacientams, kurie yra sirgę latentine ar aktyvia tuberkulioze, kuriems adekvatus gydymo kursas nebuvo patvirtintas ir jei pacientams yra svarbių rizikos veiksnių susirgti tuberkulioze, nors tuberkuliozės mėginiai yra neigiami. Prieš pradėdant gydyti Cimzia, reikia apsvarstyti ir biologinių TB mėginių taikymą, jei manoma, kad gali būti latentinė tuberkuliozės infekcija, nepaisant BCG vakcinacijos.

Nepaisant ankstesnio ar kartu skiriamo profilaktinio gydymo nuo tuberkuliozės, NNF antagonistais, įskaitant Cimzia, gydytiems pacientams pasitaikė aktyvios tuberkuliozės atvejų. Kai kuriems pacientams, kurie buvo sėkmingai gydyti dėl aktyvios tuberkuliozės, gydant Cimzia, tuberkuliozė vėl atsinaujino.

Pacientus reikia perspėti, kad kreiptųsi į gydytoją, jei gydymo Cimzia metu ar po gydymo pasireikštų tuberkuliozės infekcijai būdingi požymiai arba simptomai (pvz., nuolatinis kosulys, išsekimas/svorio netekimas, subfebrili temperatūra, vangumas).

Virusinio hepatito B (HBV) atsinaujinimas

NNF antagonistais, taip pat certolizumabu pegolu gydomiems pacientams, kurie yra lėtiniai viruso nešiotojai (pvz. paviršiaus antigenas teigiamas), pasireiškė hepatito B atsinaujinimas. Kai kuriais atvejais baigėsi mirtimi.

Prieš pradėdant gydymą Cimzia, pacientai turi būti ištirti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kuriems yra gautas teigiamas HBV infekcijos tyrimo rezultatas, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties.

HBV nešiotojai, kuriems reikalingas gydymas Cimzia, gydymo metu ir keletą mėnesių jį užbaigus, turi būti atidžiai stebimi, ar neatsirado aktyvaus HBV požymių ir simptomų. Nėra pakankamai duomenų, kaip išvengti HBV atsinaujinimo šį virusą nešiojantiems pacientams, gydomiems priešvirusiniais vaistiniais preparatais kartu su NNF antagonistais. Pacientams, kuriems atsinaujina HBV, gydymas Cimzia turi būti nutrauktas ir pradėtas veiksmingas priešvirusinis gydymas kartu su tinkamu palaikomuoju gydymu.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferacinės ligos

Galimas NNF antagonistų vaidmuo piktybinių auglių išsivystymui nėra žinomas. Atsargiai reikia skirti NNF antagonistus pacientams, kuriems yra buvę piktybinių navikų, ir reikia gerai apsvarstyti, ar toliau gydyti tuos pacientus, kuriems atsiranda piktybinių ligų.

Turimais duomenimis negalima atmesti galimo limfomos, leukemijos ar kitų piktybinių navikų atsiradimo pavojaus pacientams, gydytiems NNF antagonistais.

Klinikinių Cimzia ir kitų NNF antagonistų tyrimų metu buvo pastebėta, kad pacientams, vartojusiems NNF antagonistų, buvo daugiau limfomų ir kitų piktybinių navikų atvejų negu kontrolinės grupės pacientams, vartojusiems placebo (žr. 4.8 skyrių). Po vaistinio preparato pateikimo į rinką buvo pranešta apie NNF antagonistais gydytų pacientų leukemijos atvejus. Sergantiems reumatoidiniu artritu, esant labai aktyviai uždegiminei ligai, yra didesnis pavojus susirgti limfoma ir leukemija, o tai apsunkina rizikos apskaičiavimą.

Nebuvo tirti pacientai, kurie buvo sirgę piktybiniais navikais, arba tie, kuriems gydymo Cimzia metu išsivysčius piktybiniam navikui buvo tęsiamas gydymas.

Odos vėžiai

NNF antagonistais, įskaitant certolizumabu pegolu, gydytiems pacientams buvo pastebėta melanomos ir Merkelio ląstelių karcinomos atvejų (žr. 4.8 skyrių). Visiems pacientams, o ypač turintiems odos vėžio rizikos veiksnių, rekomenduojama periodiškai ištirti odą.

Vaikų piktybiniai navikai

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką buvo pranešta apie piktybinių navikų, kai kuriais atvejais mirtinų, atvejus NNF antagonistais gydytiems vaikams, paaugliams ir jauniems suaugusiems (iki 22 metų amžiaus) (gydymas pradėtas ne vyresniems kaip 18 metų asmenims). Maždaug pusė jų buvo limfomos. Kitais atvejais pasireiškė įvairūs piktybiniai navikai, tarp jų reti piktybiniai navikai, paprastai susiję su imunosupresija. Negalima atmesti piktybinių navikų atsiradimo rizikos NNF antagonistais gydomiems vaikams ir paaugliams.

Po vaistinių preparatų pateikimo į rinką NNF antagonistų vartojusiems pacientams registruota hepatospleninės T-ląstelių limfomos atvejų. Šio reto T-ląstelių limfomos tipo ligos eiga yra labai agresyvi ir paprastai baigiasi mirtimi. Dauguma šių su NNF antagonistų vartojimu susijusių atvejų pasireiškė paaugliams ir jauniems suaugusiems vyrams, kurie sirgo Krono liga arba opinio kolito. Diagnozavus arba prieš nustatant diagnozę beveik visi šie pacientai kartu su NNF antagonistu vartojo

imunosupresantų azatioprino ar 6-merkaptopurino. Cimzia gydomiems pacientams atmesti hepatospleninės T ląstelių limfomos atsiradimo rizikos negalima.

Lėtine obstrukcinė plaučių liga (LOPL)

Žvalgomųjų klinikinių tyrimų metu buvo įvertintas kitų NNF antagonistų, infliksimabo vartojimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL). Buvo pastebėta, kad pacientams, gydytiems infliksimabu, buvo daugiau piktybinių navikų atvejų, dažniausiai plaučių ar galvos ir kaklo srityse, lyginant su kontrolinės grupės pacientais. Visi pacientai daug rūkė. Todėl reikia atsargiai vartoti NNF antagonistų LOPL sergantiems pacientams, taip pat pacientams, kuriems yra padidėjęs pavojus susirgti piktybiniais navikais dėl didelio rūkymo.

Stazinis širdies nepakankamumas

Cimzia negalima vartoti esant vidutinio sunkumo ar sunkiam širdies nepakankamumui (žr. 4.3 skyrių). Atliekant klinikinius tyrimus su kitais NNF antagonistais, buvo pastebėtas staziniu širdies nepakankamumu sergančių pacientų būklės pablogėjimas ir padidėjęs mirštamumas nuo stazinio širdies nepakankamumo. Taip pat buvo duomenų apie stazinį širdies nepakankamumą reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, gydomiems Cimzia. Pacientams, kuriems yra lengvas širdies nepakankamumas (NYHA I/II klasė), Cimzia reikia vartoti atsargiai. Pacientams, kuriems atsiranda ar pasunkėja stazinio širdies nepakankamumo požymiai, gydymas Cimzia turi būti nutrauktas.

Kraujodaros organų reakcijos

Pranešimai apie pasireiškusius pancitopenijos, įskaitant aplastinę anemiją, atvejus, gydant NNF antagonistais, buvo reti. Gydant Cimzia pasitaikė nepageidaujamų reiškinių, susijusių su kraujodaros sistema, įskaitant mediciniškai reikšmingą citopeniją (leukopeniją, pancitopeniją, trombocitopeniją) (žr. 4.8 skyrių). Visus pacientus reikia informuoti, kad jie nedelsdami kreiptųsi į gydytoją, jei gydant Cimzia jiems pasireiškia požymių ir simptomų, kurie gali būti susiję su kraujo pokyčiais ar infekcijomis (pvz., nuolatinis karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas, blyškumas). Nustatius, kad yra reikšmingų kraujodaros organų veiklos pokyčių, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti šių pacientų gydymą Cimzia.

Nervų sistemos reiškiniai

Vartojant NNF antagonistus, retais atvejais pasireiškė ar paūmėjo demielinizuojančių ligų klinikiniai simptomai ir atsirado jų rentgenologiniai požymiai, įskaitant išsėtinę sklerozę. Prieš pradedant gydymą Cimzia, turi būti kruopščiai apsvarstytas gydymo NNF antagonistais naudos ir rizikos santykis pacientams, anksčiau sirgusiems demielinizuojančiomis ligomis arba joms pasireiškus neseniai. Gydant Cimzia retais atvejais buvo pastebėta nervų sistemos sutrikimų, įskaitant traukulius, neuritą ir periferinę neuropatiją.

Padidėjęs jautrumas

Sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų vartojant Cimzia pasireiškė retai. Kai kurios iš jų pasireiškė po pirmosios Cimzia dozės pavartojimo. Jei atsiranda padidėjusio jautrumo reakcija, reikia tuoj pat nutraukti Cimzia vartojimą ir pradėti atitinkamą gydymą.

Duomenų apie Cimzia vartojimą pacientams, kuriems yra buvę sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų gydant kitais NNF antagonistais nepakanka, todėl tokius pacientus reikia gydyti atsargiai.

Jautrumas lateksui

Apsauginio adatos gaubto, esančio Cimzia dozės skaičiuoklio užtaiso nuimamojo dangtelio viduje, sudėtyje yra natūralaus kaučiuko latekso darinio (žr. 6.5 skyrių). Sąlytis su natūralaus kaučiuko lateksu gali sukelti sunkias alergines reakcijas lateksui jautriems asmenims. Cimzia dozės skaičiuoklio užtaiso nuimamajame adatos dangtelyje antigeninio latekso baltymo iki šiol nebuvo aptikta. Vis dėlto negalima visiškai atmesti potencialios rizikos, kad lateksui jautriems asmenims gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcijos.

Imunosupresija

Kadangi navikų nekrozės faktorius (NNF) sukelia uždegimą ir moduliuoja ląstelinį imuninį atsaką, yra galimybė, kad NNF antagonistai, įskaitant Cimzia, gali sukelti organizmo imunosupresiją ir paveikti apsigynimą nuo infekcijų ir piktybinių navikų.

Autoimunitetas

Gydant Cimzia gali susidaryti antikūnų, prieš branduolio antigenus (angl. ANA), retai gali išsivystyti į vilkligę panašus sindromas (žr. 4.8 skyrių). Ilgalaikio gydymo Cimzia poveikis autoimuninių ligų atsiradimui nežinomas. Jei Cimzia gydomiems pacientams pasireiškia į vilkligę panašus sindromas, gydymą reikia nutraukti. Cimzia nebuvo tirta pacientų populiacijoje, kurioje yra buvę susirgimų vilklige (žr. 4.8 skyrių).

Skiepai

Cimzia gydytus pacientus galima skiepyti vakcinomis, išskyrus gyvosiomis vakcinomis. Nėra duomenų apie Cimzia gydomų pacientų atsaką į vakcinavimą gyvosiomis vakcinomis ar apie antrinių infekcijos perdavimą skiepijant gyvą vakciną. Gyvosios vakcinos neturi būti vartojamos kartu su Cimzia.

Placebo kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys reumatoidiniu artritu, tarp Cimzia ir placebo vartojusių pacientų buvo stebimas panašus antikūnų atsakas, kai pneumokokinė polisacharidinė vakcina ir gripo vakcina buvo skiriamos kartu su Cimzia. Pacientams, vartojusiems Cimzia kartu su metotreksatu, buvo stebimas silpnesnis humoralinis atsakas, lyginant su pacientais, vartojusiais tik Cimzia. Klinikinė šio poveikio reikšmė nežinoma.

Kitų biologinių preparatų vartojimas

Klinikinių tyrimų metu vartojant anakinrą (interleukino-1 antagonistą) arba abataceptą (CD28 moduliatorių) kartu su kitu NNF antagonistu etanerceptu, pasitaikė neutropenija bei sunkių infekcijų ir nebuvo pastebėta didesnės naudos, nei gydant vienu NNF antagonistu. Atsižvelgiant į nepageidaujamų reiškinių pobūdį gydant kitu NNF antagonistu, o taip pat abataceptu ir anakinra, manoma, kad panašus toksinis poveikis gali būti derinant anakinrą ar abataceptą ir kitus NNF antagonistus. Todėl nerekomenduojama certolizumabo pegolo vartoti kartu su anakinra ar abataceptu (žr. 4.5 skyrių).

Chirurgija

Saugumo patirties apie Cimzia vartojimą pacientams, kuriems yra atliktos chirurginės procedūros, nepakanka. Jei planuojamos chirurginės procedūros, reikia atsižvelgti į certolizumabo pegolo 14 dienų pusinės eliminacijos laiką. Pacientai, kuriems gydymo Cimzia metu reikalingos chirurginės procedūros, turi būti atidžiai stebimi dėl galimos infekcijos ir turi būti imtasi atitinkamų priemonių.

Dalinio aktyvinto tromboplastino laiko tyrimas (DATL)

Pacientams, gydomiems Cimzia, kinta kai kurie kraujo krešėjimo tyrimai. Cimzia gali sąlygoti klaidingai didesnius DATL tyrimo rezultatus pacientams, kuriems nėra kraujo krešėjimo sutrikimų. Šis poveikis buvo pastebėtas atliekant dalinio tromboplastino laiko – *lupus* antikoagulianto (LA) mėginį ir standartinio tikslinio dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (STA-DATL) automatinį mėginį iš *Diagnostica Stago* bei *HemosIL APTT-SP* skysčio ir *HemosIL* liofilizuoto silicio dioksido mėginius iš *Instrumentation Laboratories*. Kiti DATL tyrimai taip pat gali būti paveikti. Nėra duomenų, kad Cimzia turi kokią nors poveikį kraujo krešėjimui *in vivo*. Jei pacientas gydomas Cimzia, reikia labai atsargiai interpretuoti nenormalius kraujo krešėjimo mėginius. Nebuvo pastebėta poveikio trombino laiko (TL) ir protrombino laiko (PL) tyrimams.

Senyvi pacientai

Klinikinių tyrimų metu infekcijų paplitimas tarp vyresnių nei 65 metų amžiaus asmenų buvo akivaizdžiai didesnis, palyginti su jaunesniais asmenimis, nors patirtis yra ribota. Senyvus pacientus reikia gydyti atsargiai ir skirti ypatingą dėmesį dėl infekcijos atsiradimo.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis kartu vartojamas metotreksatas, kortikosteroidai, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) ir analgetikai neturėjo poveikio certolizumabo farmakokinetikai.

Nerekomenduojama kartu su certolizumabu pegolu vartoti anakinros ar abatacepto (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant Cimzia kartu su metotreksatu, metotreksato farmakokinetikai didesnio poveikio nebuvo. Lyginant atliktų tyrimų duomenis certolizumabo pegolo farmakokinetika buvo tokia pat kaip sveikų žmonių.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Cimzia vartojančioms pacientėms reikia apsvarstyti vaisingoms moterims tinkamą kontracepcijos metodą. Jeigu moteris planuoja nėštumą, reikia įvertinti klinikinį poreikį tęsti gydymą Cimzia. Jei nuspręsta pašalinti Cimzia iš organizmo iki pastojimo, kontracepciją reikia tęsti 5 mėnesius po paskutinės Cimzia dozės (žr. 5.2 skyrių).

Nėštumas

Duomenys apie žmones

Daug nėščių moterų tyrimų duomenų (daugiau kaip 1 500 nėštumų, kai Cimzia buvo vartojamas per pirmąjį trimestrą) apie perspektyviai registruotus nėštumus, kurių baigtys žinomos, nerodo poveikio įgimtoms formavimosi ydoms arba toksinio poveikio vaisiui / naujagimiui. Vyksta nuolatinis duomenų rinkimas iš farmakologinio budrumo atvejų pranešimų ir nėštumo registro.

Nėštumo registro (tyrimas OTIS) duomenimis Cimzia bent pirmąjį trimestrą gydytų moterų gyvų gimusių kūdikių sunkių apsigimimų dalis buvo 15 iš 132 (11,4 %), o tų pačių indikacijų ligomis sirgusių, bet Cimzia negydytų moterų atveju – 8 iš 126 (6,3 %) (santykinė rizika – 1,85; 95 % PI 0,74–4,60). Panašus santykis buvo stebėtas, kai Cimzia gydytos moterys buvo palygintos su moterimis, nesergančiomis ligomis, atitinkančiomis patvirtintas Cimzia indikacijas (dalis – 10 iš 126 (7,9 %), o santykinė rizika – 1,65; 95 % PI 0,75–3,64). Nebuvo nustatytas joks sunkių arba nesunkių apsigimimų modelis.

Nebuvo aiškių skirtumų tarp Cimzia gydytos grupės ir abiejų palyginamųjų grupių pagal savaiminio persileidimo, sunkių arba oportunistinių infekcijų, paguldymo į ligoninę, nepageidaujamų reakcijų į vakciną rodiklius, kai vaikai buvo stebimi iki 5 metų amžiaus. Cimzia grupėje nebuvo fiksuota negyvų kūdikių gimimo arba nėštumo nutrūkimo atvejų, o ligos nepaveiktoje grupėje buvo 2 negyvų kūdikių gimimo ir 3 nėštumo nutrūkimo atvejai. Tyrimo metodologinis ribotumas, įskaitant mažą imties dydį ir nerandomizuotą modelį, gali turėti įtakos duomenų vertinimui.

Klinikiniame tyrime ištyrus 21 moterį, kuri nėštumo metu vartojo Cimzia, certolizumabo pegolio koncentracija plazmoje atitiko ribas, stebėtas nenėščių suaugusių pacienčių atveju (žr. 5.2 skyrių).

Klinikiniame tyrime 16 moterų nėštumo metu buvo gydomos certolizumabo pegoliu (200 mg kas 2 savaites arba 400 mg kas 4 savaites). Certolizumabo pegolio koncentracija plazmoje buvo išmatuota 14 kūdikių gimimo metu. Iš jų 13 kūdikių nustatyta koncentracija buvo žemesnė už kiekybinio įvertinimo ribą (ŽKĮR), o vieno – 0,042 µg/ml, kai kūdikio ir motinos plazmos santykis gimimo metu buvo 0,09 %. 4 ir 8 savaitę certolizumabo pegolio koncentracija visų kūdikių kraujyje buvo ŽKĮR. Mažos certolizumabo pegolio koncentracijos kūdikių plazmoje klinikinė reikšmė kūdikiams nežinoma. Prieš vartojant gyvas arba gyvas susilpnintas vakcinas (pvz., BCG vakciną), rekomenduojama palaukti bent 5 mėnesius po paskutinio karto, kuomet motina vartojo Cimzia nėštumo metu, nebent skiepijimo nauda aiškiai viršija gyvų arba gyvų susilpnintų vakcinų vartojimo teorinę riziką kūdikiams.

Duomenys apie gyvūnus

Tyrimai su gyvūnais naudojant graužikų antikūną, prieš žiurkių NNF α , neparodė žalingo poveikio vaisingumui arba vaisiaus vystymuisi. Tačiau to nepakanka, kad būtų galima atmesti žalingą poveikį žmogaus reprodukcinėi sistemai (žr. 5.3 skyrių). Kadangi Cimzia slopina NNF α , vartojamas nėštumo metu, jis gali sutrikdyti normalų naujagimio imuninį atsaką.

Ikiklinikinių tyrimų duomenimis per placentą prasiskverbia mažas arba nereikšmingas certolizumabo pegolo homologinio Fab fragmento (ne Fc regionas) kiekis (žr. 5.3 skyrių).

Cimzia galima vartoti nėštumo metu tik esant klinicinei būtinybei. Dozės koreguoti nereikia.

Žindymas

Cimzia gali būti vartojamas žindymo metu.

Klinikinio tyrimo metu 17 žindyvių, kurios buvo gydomos Cimzia, certolizumabo pegolo iš plazmos į motinos pieną pateko minimaliai. Motinai skirtos certolizumabo pegolo dozės dalis, pasiekianti kūdikio organizmą per 24 valandas, buvo nuo 0,04 % iki 0,30 %. Be to, kadangi certolizumabas pegolas yra baltymas, kuris išgertas yra suskaidomas virškinimo trakte, manoma, jog absoliutus biologinis prieinamumas žindomam kūdikiui yra labai mažas.

Vaisingumas

Vyriškos lyties graužikams buvo pastebėtas spermatozoidų judrumo sumažėjimas ir spermatozoidų skaičiaus mažėjimo tendencija (žr. 5.3 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu, skirtų įvertinti certolizumabo pegolo poveikį spermos kokybės rodikliams, atsitiktinių imčių būdu 20 sveikų vyrų buvo suleista vienkartinė 400 mg certolizumabo pegolo ar placebo dozė po oda. Per 14 stebėjimo periodo savaitių jokio certolizumabo pegolo poveikio spermos kokybės rodikliams lyginant su placebo nepastebėta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Cimzia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Vartojant Cimzia gali pasireikšti svaigulys (įskaitant svaigimą (*vertigo*), regėjimo sutrikimą ir nuovargį) (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Reumatoidinis artritas

Kontroliuojamųjų ir atvirų tyrimų, trukusių ne ilgiau kaip 92 mėnesius, metu Cimzia poveikis buvo tiriamas 4049 pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu.

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu pacientams, kurie vartojo Cimzia, ekspozicija buvo maždaug 4 kartus ilgesnė negu placebo grupėje. Šis ekspozicijos skirtumas pirmiausiai atsirado dėl to, kad pacientai, kurie gavo placebo, iš tyrimo pasitraukė anksti. Be to, tyrimų RA-I ir RA-II metu buvo privaloma sąlyga pašalinti iš tyrimo pacientus, kurie į gydymą nereagavo 16 savaitę, ir dauguma iš jų buvo gydomi placebo.

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu 4,4% pacientų, gydytų Cimzia, ir 2,7% pacientų, gavusių placebo, gydymas buvo nutrauktas dėl šalutinių reiškinių.

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases priklausė skyriui „Infekcijos ir infestacijos“ ir pasireiškė 14,4% pacientų, gydytų Cimzia, bei 8,0% pacientų, gavusių placebo. Nepageidaujamos reakcijos, priskiriamos skyriui „Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai“, pasireiškė 8,8% pacientų, gydytų Cimzia, ir 7,4% pacientų, gavusių placebo. Nepageidaujamos reakcijos, priskiriamos skyriui „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“, pasireiškė 7,0% pacientų, gydytų Cimzia, ir 2,4% pacientų, gavusių placebo.

Ašinis spondiloartritas

Klinikinio tyrimo AS001, trukusio ne ilgiau kaip 4 metus, įskaitant 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamą fazę, po kurios buvo 24 savaičių trukmės aklos dozės periodas ir 156 savaičių trukmės atviro gydymo periodas, metu Cimzia poveikis pirmąsyk buvo tiriamas 325 pacientams, sergantiems aktyviu ašiniu spondiloartritu (įskaitant ankilozinį spondilitą ir neradiografinį ašinį spondiloartritą). Vėliau Cimzia poveikis buvo tiriamas 317 pacientų, sergančių neradiografiniu ašiniu spondiloartritu, 52 savaičių placebo kontroliuojamame tyrime (AS0006). Cimzia poveikis taip pat buvo tiriamas pacientams, sergantiems ašiniu spondiloartritu (įskaitant ankilozinį spondilitą ir neradiografinį ašinį spondiloartritą) iki 96 savaičių trukusiam klinikiniame tyrime, kurį sudarė 48 savaičių trukmės atvirojo gydymo parengiamoji fazė (N = 736), po kurios ėjo 48 savaičių placebo kontroliuojama fazė (N = 131) ilgalaikės remisijos pacientams (C-OPTIMISE). Cimzia buvo tirtas ir 96 savaičių trukmės atvirojo gydymo tyrime su 89 pacientais, sergančiais ašiniu spondiloartritu (angl. axSpA), kuriems anksčiau dokumentuota priekinio uveito paūmėjimų. Visų keturių tyrimų metu šių pacientų saugumo duomenys atitiko sergančiųjų reumatoidiniu artritu ir anksčiau vartojusiųjų Cimzia saugumo duomenis.

Psoriazinis artritas

Klinikinio tyrimo PsA001, trukusio ne ilgiau kaip 4 metus, įskaitant 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamą fazę, po kurios buvo 24 savaičių trukmės aklos dozės periodas ir 168 savaičių trukmės atviro gydymo periodas, metu Cimzia poveikis buvo tiriamas 409 pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu. Pacientų, sergančių psoriaziniu artritu, kurie buvo gydyti Cimzia, saugumo duomenys atitiko sergančiųjų reumatoidiniu artritu saugumo duomenis ir ankstesnę Cimzia vartojimo patirtį.

Plokštelinė psoriazė

Cimzia tirta kontroliuojamų ir atvirojo gydymo iki 3 metų trukmės tyrimų, kuriuose dalyvavo 1 112 pacientų, metu. Vykstant III fazės programą, po pradinio ir palaikomojo laikotarpio ėjo 96 savaičių atvirojo gydymo laikotarpis (žr. 5.1 skyrių). Ilgalaikis Cimzia saugumo profilis vartojant 400 mg kas 2 savaites ir 200 mg kas 2 savaites paprastai buvo panašus ir atitiko ankstesnę Cimzia vartojimo patirtį.

Kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose iki 16 savaitės sunkių nepageidaujamų reiškinių patyrusių pacientų dalis Cimzia grupėje buvo 3,5 %, o placebo grupėje – 3,7 %.

Kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių nutraukusių pacientų dalis Cimzia grupėje buvo 1,5 %, o placebo grupėje – 1,4 %.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta iki 16 savaitės, buvo infekcijų ir infestacijų organų sistemos klasės; apie jas pranešė 6,1 % Cimzia vartojusių ir 7 % placebo vartojusių pacientų; bendruosius sutrikimus ir vartojimo vietos pažeidimus patyrė 4,1 % Cimzia vartojusių ir 2,3 % placebo vartojusių pacientų, o odos ir poodinio audinio sutrikimus – 3,5 % Cimzia vartojusių ir 2,8 % placebo vartojusių pacientų.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, atsižvelgiant į placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų patirtį ir atvejus vaistui jau esant rinkoje, bent galimai susijusius su Cimzia, išvardytos tolesnėje 1 lentelėje pagal dažnį ir organų sistemos klasę. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų metu ir po vaisto pateikimo į rinką

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas	Bakterinės infekcijos (įskaitant abscesą,), virusinės infekcijos (įskaitant juosiančiąją pūslelinę, papilomos virusą, gripą)
	Nedažnas	Sepsis (įskaitant daugybinių organų nepakankamumą, sepsinį šoką), tuberkuliozė (įskaitant miliarinę, diseminuotą ir ekstrapulmoninę tuberkuliozė), grybelinės infekcijos (įskaitant oportunistines)
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatiksinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Nedažnas	Kraujo ir limfinės sistemos piktybiniai navikai (įskaitant limfomą ir leukemiją), solidiniai organų navikai, odos vėžiai (ne melanoma), priešvėžiniai susirgimai (įskaitant burnos leukoplakiją, melanocitų kilmės apgamus), gerybiniai augliai ir cistos (įskaitant odos papilomą)
	Retas	Virškinimo trakto navikai, melanoma
	Dažnis nežinomas	Merkelio ląstelių karcinoma*, Kapoši sarkoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	Eozinofiliniai sutrikimai, leukopenija (įskaitant neutropeniją, limfopeniją)
	Nedažnas	Anemija, limfadenopatija, trombocitopenija, trombocitozė
	Retas	Pancitopenija, splenomegalija, eritrocitozė, morfologiniai baltųjų kraujo kūnelių pokyčiai
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Vaskulitai, raudonoji vilkligė, padidėjęs jautrumas vaistams (įskaitant anafilaksinį šoką), alerginės ligos, teigiami autoantikūnų mėginiai
	Retas	Angioneurozinė edema, sarkoidozė, seruminė liga, panikulitas (įskaitant mazginę raudonę), dermatomiozito simptomų pasunkėjimas**
Endokrininiai sutrikimai	Retas	Skydliaukės sutrikimai
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Nedažnas	Elektrolitų pusiausvyros sutrikimai, dislipidemija, apetito sutrikimai, svorio pokyčiai
	Retas	Hemosiderozė
Psichikos sutrikimai	Nedažnas	Nerimas ir nuotaikos sutrikimai (įskaitant susijusius simptomus)
	Retas	Mėginimas nusižudyti, delyras, mąstymo sutrikimas
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Galvos skausmas (įskaitant migreną), jutimo sutrikimai
	Nedažnas	Periferinės neuropatijos, svaigulys, tremoras
	Retas	Traukuliai, galvinių nervų uždegimas, sutrikusi koordinacija ar pusiausvyra
	Dažnis nežinomas	Išsėtinė sklerozė*, Guillain-Barre sindromas*

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Akių sutrikimai	Nedažnas	Regėjimo sutrikimai (įskaitant pablogėjusią regą), akių ir akies voko uždegimas, ašarojimo sutrikimai
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažnas	Spengimas ausyse, svaigimas (<i>vertigo</i>)
Širdies sutrikimai	Nedažnas	Kardiomiopatijos (įskaitant širdies nepakankamumą), išeminiai vainikinių arterijų sutrikimai, aritmijos (įskaitant prieširdžių virpėjimą), palpitacija
	Retas	Perikarditas, atrioventrikulinė blokada
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija
	Nedažnas	Kraujavimas (bet kurios vietos), hiperkoaguliacija (įskaitant tromboflebitą, plaučių arterijos emboliją), apalpimas, edema (įskaitant periferinę, veido), kraujosrūvos (įskaitant hematoma, petechijas)
	Retas	Galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, arteriosklerozė, <i>Reino</i> fenomenas, marmuruota oda, teleangiektazija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nedažnas	Astma ir į ją panašūs simptomai, eksudatas pleuros ertmėje, stazė ir uždegimas kvėpavimo takuose, kosulys
	Retas	Intersticinė plaučių liga, pneumonitas
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Pykinimas
	Nedažnas	Ascitas, opos virškinimo trakte ir perforacija, virškinimo trakto uždegimas (bet kurios vietos), stomatitas, dispepsija, pilvo pūtimas, burnos ir gerklės džiūvimas
	Retas	Rijimo sutrikimai, žarnyno hiperkinezija
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	Dažnas	Hepatitis (įskaitant kepenų fermentų padidėjimą)
	Nedažnas	Hepatopatija (įskaitant kepenų cirozę), cholestazė, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje
	Retas	Tulžies pūslės akmenys
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Bėrimas
	Nedažnas	Išplikimas, naujai atsiradusi žvynelinė ar jos pablogėjimas (įskaitant delnų ir pėdų pustulinę žvynelinę) ir panašios būklės, dermatitas ir egzema, prakaito liaukų sutrikimai, odos opos, padidėjęs jautrumas šviesai, aknė, odos spalvos pokyčiai, odos sausmė, nago ir nago guolio pokyčiai
	Retas	Odos lupimasis ir pleiskanojimas, pūslinės būklės, plaukų struktūros sutrikimai, Stivenso-Džonsono (angl. <i>Stevens-Johnson</i>) sindromas**, daugiaformė eritema**, lichenoidinės reakcijos
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nedažnas	Raumenų sutrikimai, padidėjęs kreatino fosfokinazės aktyvumas kraujyje
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažnas	Inkstų veiklos sutrikimas, kraujas šlapime, šlapimo pūslės ir šlaplės sutrikimai
	Retas	Nefropatija (įskaitant nefritą)
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažnas	Menstruacinio ciklo ir kraujavimo iš gimdos sutrikimai (įskaitant amenorėją), krūtų sutrikimai
	Retas	Lytinės funkcijos sutrikimas

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Karščiavimas, skausmas (bet kurios vietos), astenija, niežėjimas (bet kurios vietos), injekcijos vietos reakcijos
	Nedažnas	Šalčio krėtimas, į gripą panaši liga, pakitęs temperatūros pojūtis, naktinis prakaitavimas, veido paraudimas
	Retas	Fistulė (bet kurios vietos)
Tyrimai	Nedažnas	Šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas, krešėjimo laiko pailgėjimas
	Retas	Padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Nedažnas	Odos pažeidimai, pablogėjęs gijimas

*Šie reiškiniai buvo susiję su NNF klasės antagonistais, bet paplitimo dažnis, vartojant certolizumabo pegolo, nežinomas.

**Šie reiškiniai buvo susiję su NNF klasės antagonistais.

Vartojant Cimzia kitomis indikacijomis nedažnai buvo pastebėta dar tokių nepageidaujamų reakcijų: virškinimo trakto stenozė ir obstrukcija, bendras fizinės sveikatos būklės pablogėjimas, spontaniškas abortas ir azoospermija. Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Placebu kontroliuojamų reumatoidinio artrito tyrimų metu naujų infekcijos atvejų dažnis Cimzia gydytų pacientų grupėje buvo 1,03 atvejo paciento metams, o placebo grupėje – 0,92 atvejo paciento metams. Infekcijos pirmaisiai buvo šios: viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, šlapimo takų infekcijos, apatinių kvėpavimo takų infekcijos ir herpes viruso sukeltos infekcijos (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Placebu kontroliuojamų klinikinių reumatoidinio artrito tyrimų metu naujų sunkių infekcijų atvejų nustatyta daugiau Cimzia gydytų pacientų grupėje (0,07 atvejo paciento metams; visos dozės), lyginant su placebo grupe (0,02 atvejo paciento metams). Dažniausios sunkios infekcijos buvo pneumonija, tuberkuliozės infekcija. Sunkios infekcijos taip pat buvo invazinės oportunistinės infekcijos (pvz., pneumocistozė, grybelinis ezofagitas, nokardiozė ir išplitusi juosiančioji pūslelinė). Nėra duomenų, kad infekcijų pavojus didėja ilgėjant ekspozicijai (žr. 4.4 skyrių).

Placebu kontroliuojamų psoriazės klinikinių tyrimų metu naujų infekcijos atvejų dažnis tarp visų Cimzia gydytų pacientų buvo 1,37 atvejo per vienerius paciento metus, o tarp placebo gydytų pacientų – 1,59 atvejo per vienerius paciento metus. Labiausiai paplitusios buvo viršutinių kvėpavimo takų ir virusinės infekcijos (įskaitant pūslelinės infekcijas). Naujų sunkių infekcijų atvejų dažnis tarp visų Cimzia gydytų pacientų buvo 0,02 atvejo per vienerius paciento metus. Placebu gydytiems pacientams sunkių infekcijų nepasitaikė. Nėra įrodymų, kad infekcijų rizika būtų didesnė ekspoziciją tęsiant ilgesnį laiką.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferacinės ligos

Atliekant Cimzia RA klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 4049 pacientai, atitinkantys 9277 paciento metams, buvo nustatytas 121 piktybinių auglių atvejis, įskaitant 5 limfomos atvejus ir išskyrus odos ne melanomą. Klinikinių reumatoidinio artrito tyrimų metu skiriant Cimzia limfomų atvejų dažnis buvo 0,05/100 paciento metų, o melanomos atvejų dažnis buvo 0,08/100 paciento metų (žr. 4.4 skyrių). Klinikinio psoriazinio artrito III fazės tyrimo metu buvo nustatytas vienas limfomos atvejis.

Išskyrus ne melanominę odos vėžį, psoriazės klinikiniuose tyrimuose, kurių metu Cimzia iš viso gydyta 1 112 pacientų (tai atitinka 2 300 paciento metų), buvo užfiksuota 11 piktybinių navikų atvejų, įskaitant 1 limfomos atvejį.

Autoimuninės reakcijos

Pagrindiniuose reumatoidinio artrito tyrimuose iš tų asmenų, kurie tyrimo pradžioje buvo ANA neigiami, 16,7% gydytų Cimzia atsirado teigiami ANA titrai, palyginus su 12,0% asmenų placebo grupėje. Iš tų asmenų, kurių tyrimo pradžioje antikūnai prieš dsDNA buvo neigiami, 2,2% gydytų Cimzia atsirado teigiami antikūnai prieš dsDNA titrai, palyginus su 1,0% asmenų placebo grupėje. Ir placebo kontroliuojamų, ir atvirų pratęstų reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu nedažnai pastebėtas į raudonąją vilkligę panašus sindromas. Gauta pranešimų ir apie kitas imuninės sistemos pakitimų būkles, tačiau priežastinis ryšys su Cimzia nežinomas. Ilgalaikio gydymo Cimzia poveikis autoimuninių ligų atsiradimui nežinomas.

Injekcijos vietos reakcijos

Placebu kontroliuojamų reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu 5,8% Cimzia vartojusių pacientų atsirado injekcijos vietos reakcijos, tokios kaip paraudimas, niežėjimas, hematoma, skausmas, patinimas ar kraujosruvos, lyginant su 4,8% pacientų placebo grupėje. 1,5% pacientų, gydytų Cimzia pasireiškė skausmas injekcijos vietoje, bet nebuvo atvejo, kad dėl to būtų nutrauktas tyrimas.

Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje

Padidėjusio kreatinfosfokinazės aktyvumo kraujyje dažnis paprastai buvo didesnis pacientams, sergantiems axSpA, lyginant su sergančiais RA. Dažnis padidėjo abiejose pacientų grupėse, tiek gydytų placebo (2,8% sergantiems axSpA ir 0,4% sergantiems RA), tiek ir gydytų Cimzia (4,7% sergantiems axSpA ir 0,8% sergantiems RA). Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje axSpA tyrime dažniausiai buvo lengvas ar vidutinio sunkumo, trumpalaikis ir nežinomos klinikinės reikšmės, bet nebuvo atvejo, kad dėl to būtų nutrauktas tyrimas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikiniai tyrimai neparodė tokio toksinio poveikio, kuris apribotų dozę. Buvo skiriamos kartotinės dozės iki 800 mg po oda bei 20 mg/kg į veną. Perdozavus rekomenduojama atidžiai stebėti pacientą, ar nepasireiškė bet kokių nepageidaujamų reakcijų ar reiškinių, ir prireikus nedelsiant pradėti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNFα) inhibitoriai, ATC kodas – L04AB05.

Veikimo mechanizmas

Cimzia pasižymi didele trauka žmogaus TNFα ir susijungia esant disociacijos konstantai 90 pM. TNFα yra pagrindinis prouždegiminis citokinas, atliekantis svarbiausią vaidmenį uždegiminiame procese. Cimzia selektyviai neutralizuoja TNFα (IC₉₀ 4 ng/ml, kad nuslopintų žmogaus TNFα *in vitro* L929 pelių fibrosarkomos citotoksiškumo tyrime), bet neneutralizuoja limfotoksino α (TNFβ).

Cimzia priklausomai nuo dozės neutralizuoja su membrana susijungusį ir tirpų žmogaus TNFα. Inkubuojant monocitus su Cimzia pastebėtas nuo dozės priklausomas lipopolisacharidų (LPS) indukuotų TNFα ir IL1β produkcijos slopinimas žmogaus monocituose.

Cimzia neturi Fc (angl. *Fragment crystallizable*) imunoglobulino fragmento, kuris normaliai būna pilname antikūne, todėl neprijungia komplemento ir nesukelia nuo antikūnų priklausomo ląstelių

in vitro sukkelto citotoksiškumo. Jis *in vitro* nesužadina iš žmogaus periferinio kraujo išskirtų monocitų ar limfocitų apoptozės ir neutrofilų degranuliacijos.

Klinikinis veiksmingumas

Reumatoidinis artritas

Cimzia veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti dviem atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamais, dvigubai aklu būdu atliktais klinikiniais tyrimais su ≥ 18 metų amžiaus pacientais, sergančiais aktyviu reumatoidiniu artritu, diagnozuotu remiantis Amerikos reumatologijos kolegijos (angl. ACR) kriterijais RA-I (RAPID 1) ir RA-II (RAPID 2). Pacientams buvo sutinę ir skaudėjo ≥ 9 sąnariai, ir jiems buvo nustatytas aktyvus RA mažiausiai prieš 6 mėnesius iki įtraukiant į tyrimą. Abiejų tyrimų metu Cimzia buvo vartojamas po oda kartu su geriamu MTK, kuris buvo vartojamas 2 mėnesius pastoviomis dozėmis mažiausiai 10 mg per savaitę trumpiausiai 6 mėnesius. Cimzia vartojimo su kitais, ne MTK ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (LMARV) patirties nėra.

Cimzia veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti atsitiktinės imties, placebo kontroliuojamu, dvigubai aklu būdu atliktu klinikiniu tyrimu (C-EARLY), kuriame dalyvavo aktyviu RA sergantys suaugę pacientai, kuriems anksčiau nebuvo taikytas gydymas LMARV. C-EARLY tyrime dalyvavo ≥ 18 metų amžiaus pacientai, kuriems buvo sutinę bei skaudėjo ≥ 4 sąnariai ir turėjo būti diagnozuotas vidutinio sunkumo arba sunkus aktyvus ir progresuojantis RA per 1 metus (apibrėžtas pagal 2010 m. ACR/Europos Lygos prieš reumatą (EULAR) klasifikacijos kriterijus). Pacientams vidutinis laikas nuo diagnozės nustatymo iki įtraukimo į tyrimą buvo 2,9 mėn. ir jiems anksčiau nebuvo taikytas gydymas LMARV (įskaitant MTK). Abiejose, tiek Cimzia, tiek ir placebo grupėse, MTK buvo pradėtas vartoti 0 savaitę (10 mg per savaitę) ir titruotas iki didžiausios toleruojamos dozės iki 8 savaitės (buvo skiriama mažiausiai 15 mg per savaitę, daugiausiai 25 mg per savaitę) ir palaikoma visame tyrime (po 8 savaitės vidutinė MTK dozė placebo ir Cimzia grupėse buvo 22,3 mg per savaitę ir 21,1 mg per savaitę atitinkamai).

2 lentelė Klinikinių tyrimų apibūdinimas

Tyrimo numeris	Pacientų skaičius	Veiksmingas dozavimas	Tyrimo tikslai
RA-I (52 savaitės)	982	400 mg (0, 2, 4 savaitės) su MTK 200 mg ar 400 mg kas 2 savaites su MTK	Požymių bei simptomų, gydymo ir struktūrinių pažeidimų įvertinimas. Bendros pirminės vertinamosios baigtys: ACR 20 rodiklis 24 savaitę ir mTSS (angl. <i>modified Total Sharp Scores</i> – modifikuoti suminiai <i>Sharp</i> balai) pokyčiai, palyginti su pradiniais duomenimis 52 savaitę
RA-II (24 savaitės)	619	400 mg (0, 2, 4 savaitės) su MTK 200 mg ar 400 mg kas 2 savaites su MTK	Požymių ir simptomų gydymo ir struktūrinių pažeidimų įvertinimas. Pirminė vertinamoji baigtis: ACR 20 rodiklis 24 savaitę.
C-EARLY (iki 52 savaitės)	879	400 mg (0, 2, 4 savaitės) su MTK 200 mg kas 2 savaites su MTK	Požymių ir simptomų gydymo ir struktūrinių pažeidimų įvertinimas pacientams, kuriems anksčiau netaikytas gydymas LMARV. Pagrindinė vertinamoji baigtis: tiriamųjų dalis, kuriems 52 savaitę yra ilgalaikė remisija*

mTSS: *modified Total Sharp Score* – modifikuoti suminiai *Sharp* balai

*Ilgalaikė remisija 52 savaitę apibrėžta pagal DAS28 [ENG] $< 2,6$ ir 40 savaitę, ir 52 savaitę.

Požymiai ir simptomai

Klinikinių tyrimų RA-I ir RA-II rezultatai yra pateikti 3 lentelėje. Palyginti su placebo grupe, abiejų klinikinių tyrimų metu reikšmingai didesnis atsakas pagal ACR 20 ir ACR 50 buvo pasiektas jau nuo 1 ir 2 savaitės atitinkamai. Atsakas išsilaikė 52 savaitę (RA-I) ir 24 savaitę (RA-II). RA-I pradžioje aktyviam gydymui aklų būdu buvo atrinkti 783 pacientai. Praėjus 52 savaitėms, placebo kontroliuojamą gydymą baigė 508 pacientai ir dalyvavo atviro tyrimo tase. Iš jų, 427 pacientai baigė du metus trukusią atviro tyrimo tautos studiją ir Cimzia vartojo iš viso 148 savaites. Tuo metu stebimas ACR 20 atsakas buvo 91%. Pagal DAS28 (ENG) sumažėjimas (RA-I) nuo pradinių rodmenų 52 savaitę (RA-I) ir 24 savaitę (RA-II) buvo reikšmingai didesnis ($p<0,001$) lyginant su placebo ir laikėsi 2 metus RA-I atviro tyrimo tase.

3 lentelė ACR atsakas RA-I ir RA-II klinikinių tyrimų metu

	RA-I tyrimas Metotreksato derinys (24 ir 52 savaitės)		RA-II tyrimas Metotreksato derinys (24 savaitės)	
Atsakas	Placebas + MTK N=199	Cimzia 200 mg + MTK kas 2 savaitės N=393	Placebas + MTK N=127	Cimzia 200 mg + MTK kas 2 savaitės N=246
ACR 20				
24 savaitė	14%	59%**	9%	57%**
52 savaitė	13%	53%**	N/D	N/D
ACR 50				
24 savaitė	8%	37%**	3%	33%**
52 savaitė	8%	38%**	N/D	N/D
ACR 70				
24 savaitė	3%	21%**	1%	16%*
52 savaitė	4%	21%**	N/D	N/D
Didesnis klinikinis atsakas ^a	1%	13%**		

Cimzia, palyginti su placebo: * $p\leq 0,01$, ** $p<0,001$

^a. Didesnis klinikinis atsakas apibrėžtas kaip ACR 70 atsakas kiekvieno vertinimo metu pastoviai 6 mėnesių laikotarpiu.

Buvo remiamasi Wald p dydžiais palyginant gydymus ir naudojantis logistine regresija su gydymo ir srities faktoriais.

Atsako procentinė išraiška pagrįsta skaičiumi asmenų, iš kurių buvo surinkti duomenys (n) iki tos vertinamosios baigties ir laiko, kurie gali skirtis nuo N.

C-EARLY tyrimas tenkino pagrindinę ir svarbiausias antrines vertinamąsias baigtis. Pagrindiniai tyrimo rezultatai pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė: C-EARLY tyrimas: procentas pacientų su ilgalaikė remisija ir ilgalaikiu mažu ligos aktyvumu 52 savaitę

Atsakas	Placebas + MTK N=213	Cimzia 200 mg + MTK N=655
Ilgalaikė remisija* (DAS28 (ENG) <2,6 abiejose 40 savaitę ir 52 savaitę)	15,0%	28,9%**
Ilgalaikis mažas ligos aktyvumas (DAS28 (ENG) ≤3,2 ir 40 savaitę, ir 52 savaitę)	28,6%	43,8%**

*Tyrimo C-EARLY pagrindinė vertinamoji baigtis (iki 52 savaitės)

Pilnos analizės rinkinys, atsako į gydymą nebuvimo priskyrimas trūkstamai vertei

**Cimzia + MTK palyginti su placebo + MTK: $p<0,001$

p reikšmė buvo įvertinta logistinės regresijos modeliu su gydymo, srities ir laiko faktoriais nuo RA diagnozės nustatymo iki įtraukimo į tyrimą (≤ 4 mėn. palyginti su >4 mėn.)

Cimzia + MTK grupės pacientams pagal DAS 28 (ENG) buvo didesnis sumažėjimas nuo pradinių rodmenų, palyginti su placebo + MTK grupe, anksčiausiai pastebėtas 2 savaitę ir tęsėsi iki 52 savaitės ($p < 0,001$ kiekvieno vizito metu). Remisijos įvertinimai (DAS28 (ENG) $< 2,6$), mažo ligos aktyvumo (DAS28 (ENG) $\leq 3,2$) būklė, ACR 50 ir ACR 70 iki vizito parodė, kad Cimzia + MTK gydymas lėmė greitesnį bei didesnį atsaką, nei gydymas placebo + MTK. Šie rezultatai tiriamiesiems, kuriems anksčiau nebuvo taikytas gydymas LMARV, išsilaikė per 52 gydymo savaites.

Rentgenologinis atsakas

RA-I metu sąnarių struktūros pažeidimas buvo vertinamas rentgenologiškai pagal mTSS ir jo komponentų pokyčius, erozijos balus ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo (angl. *joint space narrowing* – JSN) balus 52 savaitę, lyginant su pradiniais duomenimis. Cimzia vartojantiems pacientams 24 savaitę ir 52 savaitę buvo nustatytas reikšmingai mažesnis rentgenologinis progresavimas, negu gavusių placebo pacientams (žr. 5 lentelę). Placebo grupėje 52% pacientų 52 savaitę nepastebėta rentgenologinio progresavimo ($mTSS \leq 0,0$), Cimzia gydomų pacientų, gaunančių 200 mg preparato, grupėje 69% nebuvo rentgenologinio progresavimo.

5 lentelė RA-I nustatyti pokyčiai per 12 mėnesių

	Placebas + MTK N=199 Vidurkis (SD)	Cimzia 200 mg + MTK N=393 Vidurkis (SD)	Cimzia 200 mg + MTK Placebas + MTK Vidutinis skirtumas
mTSS			
52 savaitė	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Erozijos balas			
52 savaitė	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
JSN balas			
52 savaitė	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

mTSS ir erozijos balų p dydžiai buvo $< 0,001$, o JSN balų p dydžiai abu kartus buvo $\leq 0,01$.

Kovariacijos analizė (ANCOVA) buvo pritaikyta klasifikuoti kiekvieno matmens pokyčiams lyginant su pradiniais duomenimis, kur sritis ir gydymas laikomi faktoriais, o pradiniai duomenys klasifikuojami kaip kovariacija.

RA-I pradžioje aktyviam gydymui aklų būdu buvo atrinkti 783 pacientai. Praėjus 52 savaitėms, placebo kontroliuojamą gydymą baigė 508 pacientai ir dalyvavo atviro tyrimo taseje. Struktūrinių pažeidimų progresavimo nuslopinimas buvo stebimas 449 pacientams, kurie baigė 2 metus trukusį gydymą Cimzia (RA-I ir atviro tyrimo taseje) ir turėjo vertingų duomenų per 2 metų laikotarpį.

C-EARLY tyrimo metu, 52 savaitę gydymas Cimzia + MTK nuslopino rentgenologiškai nustatomą progresavimą, lyginant su gydymu placebo + MTK (žr. 6 lentelę). Placebo + MTK grupėje 49,7% pacientų 52 savaitę nepastebėta rentgenologiškai nustatomo progresavimo ($mTSS$ pokyčiai $\leq 0,5$), palyginti su 70,3% Cimzia + MTK grupėje ($p < 0,001$).

6 lentelė Rentgenologiškai nustatomas pokytis C-EARLY tyrime 52 savaitę

	Placebas + MTK N=163 Vidurkis SD	Cimzia 200 mg + MTK N=528 Vidurkis (SD)	Cimzia 200 mg + MTK Placebas + MTK Skirtumas*
mTSS 52 savaitė	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Erozijos balas 52 savaitė	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
JSN balas 52 savaitė	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Rentgenologinis rinkinys su linijine ekstrapoliacija.

*Pokyčio ir 95% asimptotinio (Moses) pasikliautinojo intervalo vertinimas pagal Hodges-Lehmann.

**Cimzia + MTK palyginti su placebo + MTK $p < 0,001$. P reikšmė buvo įvertinta ANCOVA modeliu kur gydymas, sritis ir laikas nuo RA diagnozės nustatymo iki įtraukimo į tyrimą (≤ 4 mėn. palyginti su > 4 mėn.) laikomi faktoriais, o pradiniai duomenys klasifikuojami kaip kovariacija.

Fizinio pajėgumo funkcijos atsakas ir su sveikata susiję rezultatai

RA-I ir RA-II metu pacientams, kurie buvo gydyti Cimzia, nustatytas pastebimas fizinio pajėgumo funkcijos pagerėjimas, vertinant pagal sveikatos vertinimo klausimyną – neįgalumo indeksą (angl. HAQ-DI) ir nuovargio sumažėjimas, matuojant pagal nuovargio įvertinimo skalę (angl. FAS) nuo 1 savaitės iki tyrimų pabaigos, lyginant su placebo grupe. Abiejų tyrimų metu Cimzia gydyti pacientai nurodė gerokai didesnę pagerėjimą pagal SF-36 „Fizinių ir Psichikos komponentų santrauką“ ir visų sričių balus. RA-I tyrimo atviro pratęsimo metu fizinės funkcijos pagerėjimas ir HRQoL buvo reikšmingi ir laikėsi 2 metus. Cimzia gydyti pacientai nurodė statistiškai patikimą pagerėjimą, vertinant pagal darbo našumo apklausą, palyginti su placebo grupe.

C-EARLY metu Cimzia + MTK gydytiems pacientams, palyginti su placebo + MTK gydytais pacientais, 52 savaitę nustatytas reikšmingas skausmo pagerėjimas, vertinant pagal paciento artrito skausmo įvertinimą (angl. PAAP) - 48,5 palyginti su - 44,0 (mažiausias kvadratų vidurkis) ($p < 0,05$).

DoseFlex klinikinis tyrimas

Cimzia 2 dozavimo būdų (po 200 mg kas 2 savaites ir po 400 mg kas 4 savaites), lyginant su placebo, veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti 18 savaitių atviro įvedamuoju ir 16 savaitių atsitiktinės atrankos, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamu klinikiu tyrimu su suaugusiais pacientais, sergančiais aktyviu reumatoidiniu artritu, diagnozuotu remiantis Amerikos reumatologijos kolegijos (angl. ACR) kriterijais, kuriems buvo stebimas nepakankamas atsakas į gydymą metotreksatu (MTK).

Pacientai vartojo Cimzia 400 mg įsotinamąją dozę 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis. Po to pradinio atviro periodo metu buvo vartojama Cimzia 200 mg dozė kas 2 savaites. Tiriamieji, kurie atsaką (pagal ACR 20) pasiekė 16 savaitę atsitiktinių imčių būdu 18 savaitę buvo atrinkti vartoti Cimzia 200 mg dozę kas 2 savaites, Cimzia 400 mg dozę kas 4 savaites ar placebo kartu su metotreksatu (MTK) papildomai 16 savaitių (bendra tyrimo trukmė: 34 savaitės). Šios 3 grupės buvo gerai subalansuotos, atsižvelgiant į klinikinį atsaką, gautą aktyvaus įvedamojo periodo metu (atsakas pagal ACR 20: 83-84% 18 savaitę).

Pirminė vertinamoji tyrimo baigtis buvo atsakas pagal ACR 20 34 savaitę. 34 savaitės duomenys pateikiami 7 lentelėje. Vartojant Cimzia abejais dozavimo būdais 34 savaitę buvo pasiektas ilgalaikis klinikinis atsakas ir jis buvo statistiškai reikšmingas lyginant su placebo grupe. Atsako pagal ACR 20 vertinamoji baigtis buvo pasiekta tiek vartojant Cimzia 200 mg kas 2 savaites, tiek ir vartojant Cimzia 400 mg kas 4 savaites.

7 lentelė: Atsakas pagal ACR DoseFlex klinikinio tyrimo metu pasiektas 34 savaitę

Tiriamąojo vaistinio preparato dozavimas nuo 0 iki 16 savaitės	Cimzia 400 mg + MTK 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis. Po to vartojant Cimzia 200 mg + MTK kas 2 savaites		
Atsitiktinės atrankos, dvigubai aklo gydymo dozavimas nuo 18 iki 34 savaitės	Placebas + MTK	Cimzia 200 mg + MTK kas 2 savaites	Cimzia 400 mg + MTK kas 4 savaites
	N=69	N=70	N=69
ACR 20 p-reikšmė*	45% N/D	67% 0,009	65% 0,017
ACR 50 p-reikšmė*	30% N/D	50% 0,020	52% 0,010
ACR 70 p-reikšmė*	16% N/D	30% 0,052	38% 0,005

N/D: nėra duomenų

*Wald p-reikšmės Cimzia 200 mg, lyginant su placebo, ir Cimzia 400 mg, lyginant su placebo, palyginimui buvo įvertintos logistinės regresijos modeliais su gydymo faktoriais.

Ašinis spondiloartritas (neradiografinio ašinio spondiloartrito ir ankilozinio spondilito subpopuliacijos)

AS001

Cimzia veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti vieno daugiacentrio, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo (AS001) metu, trukusio mažiausiai 3 mėnesius, kuriame dalyvavo 325 $\geq$ 18 metų amžiaus pacientai, sergantys aktyviu ašiniu spondiloartritu, kuris išsivystė suaugus, pagal spondiloartrito tarptautinės draugijos (angl. *Assessments in Spondyloarthritis International Society* (ASAS)) ašinio spondiloartrito klasifikavimo kriterijų vertinimą. Bendra ašinio spondiloartrito populiacija apima subpopuliacijas su radiografiniais ankilozinio spondilito (AS) (dar vadinamo radiografiniu ašiniu spondiloartritu) požymiais ar be jų (ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių [angl. nr-axSpa]). Pagal *Bath* ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksą - *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) $\geq$ 4, pagal skaitmeninę vertinimo skalę (angl. *Numerical Rating Scale* NRS) nuo 0 iki 10 - nugaros skausmas $\geq$ 4 ir padidėjusį CRB ar magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) būdu nustatytus sakroileito požymius pacientai sirgo aktyvia ligos forma. Pacientai turėjo netoleruoti ar turėjo būti stebimas nepakankamas atsakas į gydymą bent vienu NVNU. Iš viso 16% pacientų anksčiau vartojo tumoro nekrozės faktoriaus (NNF) antagonistų. Pacientai buvo gydomi Cimzia 400 mg įsotinamąja doze 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis (abiejose gydymo grupėse) ar placebo. Po to buvo vartojama arba Cimzia 200 mg dozė kas 2 savaites, arba Cimzia 400 mg dozė kas 4 savaites, arba placebo. 87,7% pacientų kartu vartojo NVNU. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo atsakas pagal ASAS20 12 savaitę.

Po 24 savaitės dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo gydymo periodo buvo atliekamas 24 savaičių trukmės aklos dozės periodas ir 156 savaičių trukmės atviro gydymo periodas. Ilgiausia tyrimo trukmė buvo 204 savaitės. Visi pacientai Cimzia vartojo aklos dozės periode ir atviraime periode. 199 tiriamieji (61,2% atsitiktiniu būdu atrinktų tiriamųjų) tyrimą baigė 204-tą savaitę.

Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai

AS001 klinikinio tyrimo 12 savaitę atsaką pagal ASAS20 pasiekė 58% pacientų, vartojusių Cimzia 200 mg dozę kas 2 savaites ir 64% pacientų, vartojusių Cimzia 400 mg dozę kas 4 savaites, lyginant su 38% pacientų, vartojusių placebo ($p < 0,01$). Bendroje populiacijoje procentinis atsakas pagal ASAS20 buvo kliniškai reikšmingas ir žymiai didesnis Cimzia 200 mg dozės kas 2 savaites ir Cimzia 400 mg dozės vartojusių pacientų grupėse, lyginant su placebo vartojusių pacientų grupe kiekvieno vizito metu nuo 1-os savaitės iki 24-os savaitės ($p \leq 0,001$ kiekvieno vizito metu). 12 ir 24 savaitę asmenų turinčių ASAS40 atsaką procentas buvo didesnis Cimzia vartojusių pacientų grupėse, lyginant su placebo.

Panašūs rezultatai buvo pasiekti abiejose ankilozinio spondilito ir ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių subpopuliacijose. Moterims atsakas pagal ASAS20 statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo vartojusiųjų placebo iki 12 savaitės.

Statistiškai reikšmingi pagerėjimai pagal ASAS5/6, dalinės remisijos ir BASDAI-50 buvo pastebėti 12 ir 24 savaitėmis ir išsilaikė iki 48 savaitės tiek bendroje populiacijoje, tiek ir subpopuliacijose. Pagrindiniai klinikinio tyrimo AS001 veiksmingumo rezultatai pateikiami 8 lentelėje.

Tarp pacientų, kurie toliau dalyvavo tyrime, visų anksčiau minėtų pagrindinių veiksmingumo rezultatų pagerėjimas išsilaikė 204-tą savaitę visose populiacijose bei subpopuliacijose.

8 lentelė Pagrindiniai klinikinio tyrimo AS001 veiksmingumo rezultatai (pacientų procentas)

Parametrai	Ankilozinis spondilitas		Ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių		Ašinis spondiloartritas Bendra populiacija	
	Placebo N=57	Visi Cimzia dozavimo būdai ^(a) N=121	Placebas N=50	Visi Cimzia dozavimo būdai ^(a) N=97	Placebas N=107	Visi Cimzia dozavimo būdai ^(a) N=218
ASAS20^(b,c)						
12 savaitė	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
24 savaitė	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40^(c,d)						
12 savaitė	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
24 savaitė	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS5/6^(c,d)						
12 savaitė	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
24 savaitė	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Dalinė remisija^(c,d)						
12 savaitė	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
24 savaitė	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI-50^(c,d)						
12 savaitė	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
24 savaitė	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

^(a) Visi Cimzia dozavimo būdai = duomenys gauti iš Cimzia 200 mg dozę vartojusių kas 2 savaites prieš įsotinamąją 400 mg dozę skirtą 0, 2-ą, ir 4-ą savaitėmis plus Cimzia 400 mg dozę vartojusių kas 4 savaites prieš įsotinamąją 400 mg dozę skirtą 0, 2-ą, ir 4-ą savaitėmis

^(b) Rezultatai gauti iš atsitiktinių grupių

^(c) Wald p-reikšmės pateikiamos gydymo palyginimui, naudojant logistinę regresiją su faktoriais gydymui ir sričiai

^(d) Pilnas analizės rinkinys

NA = duomenų nėra

*p≤0,05, Cimzia lyginant su placebo

**p<0,001, Cimzia lyginant su placebo

Stuburo mobilumas

Stuburo mobilumas buvo įvertintas dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo periodo metu, naudojant BASMI keliuose laikotarpiuose, įskaitant tyrimo pradžią, 12-ą ir 24-ą savaites. Kliniškai ir statistiškai reikšmingi skirtumai tarp Cimzia vartojusių pacientų, lyginant su placebo vartojusiais pacientais, buvo stebimi kiekvieno vizito metu po pradinio tyrimo etapo. Skirtumai nuo placebo buvo didesni nr-axSpA nei AS subpopuliacijose, kurie gali būti dėl mažesnio lėtinio struktūrinio pakenkimo nr-axSpA pacientams.

Pacientams, kurie toliau dalyvavo tyrime, BASMI linijinių balų pagerėjimas, kuris buvo pasiektas 24-tą savaitę, išsilaikė 204-tą savaitę.

Fizinio pajėgumo funkcijos atsakas ir su sveikata susiję rezultatai

AS001 klinikinio tyrimo metu pacientams, kurie buvo gydyti Cimzia, nustatytas reikšmingas fizinio pajėgumo funkcijos pagerėjimas, vertinant pagal BASFI ir skausmo sumažėjimas, vertinant pagal bendrųjų ir naktinių nugaros skausmų NRS skales, lyginant su placebo grupe. Cimzia gydyti pacientai nurodė reikšmingą nuovargio sumažėjimą pagal BASDAI-nuovargio punktą ir su sveikata susijusį gyvenimo kokybės pagerėjimą, vertinant pagal ankilozinio spondilito gyvenimo kokybės klausimyną (QoL (ASOoL)) ir SF-36 „Fizinių ir psichikos komponentų santrauką“ ir pagal visų sričių balus, lyginant su placebo grupe. Cimzia gydyti pacientai nurodė reikšmingą ašinio spondiloartrito pagerėjimą, susijusį su našumu darbe ir buityje, vertinant pagal darbo našumo apklausą, lyginant su placebo grupe. Pacientams, kurie toliau dalyvavo tyrime, visų anksčiau minėtų pagrindinių veiksmingumo rezultatų pagerėjimas daugiausia išsilaikė 204-tą savaitę.

Uždegimo slopinimas magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) būdu

Tomografijos sub-tyrimo metu, kuriame dalyvavo 153 pacientai, 12 savaitę uždegimo požymiai buvo įvertinti MRT būdu ir buvo stebėtas kryžmeninio klubo sąnario pokytis nuo tyrimo pradžios vertinant pagal SPARCC (angl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) ir vertinant pagal ASSpiMRT-a Berlyno modifikacijas nugarai. 12-ą savaitę reikšmingas abiejų kryžmeninio klubo sąnario ir nugaros uždegimo požymių slopinimas buvo stebimas Cimzia gydytiems pacientams (visose dozavimo grupėse), bendroje ašinio spondiloartrito populiacijoje, kaip ir ankilozinio spondilito ir ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių sub-populiacijose.

Tarp pacientų, kurie toliau dalyvavo tyrime ir kurie turėjo pradines reikšmes bei reikšmes 204 savaitę, kryžmeninio klubo sąnario ($n=72$) ir nugaros ($n=82$) uždegiminių požymių slopinimas daugiausia išsilaikė 204-ą savaitę visoje ašinio spondiloartrito populiacijoje, taip pat ir AS bei nr-axSpA subpopuliacijose.

C-OPTIMISE

Dozės sumažinimo ir gydymo nutraukimo veiksmingumas ir saugumas ilgalaikę remisiją patiriantiems pacientams buvo įvertintas suaugusiems pacientams (18–45 metų), sergantiems ankstyvuoju axSpA (simptomai trunka trumpiau nei 5 metus), kurių ASDAS įvertis yra $\geq 2,1$ (ir taikant panašius įtraukimo į tyrimą ligos kriterijus kaip tyrime AS001) ir kurie nepakankamai reagavo bent į du NVNU arba jų netoleravo, arba jiems NVNU buvo kontraindikuotini. Pacientai buvo iš abiejų axSpA subpopuliacijų: tiek iš AS, tiek iš nr-axSpA ir buvo įtraukti į atvirojo gydymo parengiamąjį 48 savaičių laikotarpį (A dalis), kurio metu jie gavo 3 įsotinamąsias 400 mg Cimzia dozes 0, 2 ir 4 savaitėmis, o paskui nuo 6 iki 46 savaitės vartojo 200 mg Cimzia kas 2 savaites.

Pacientai, pasiekę ilgalaikę remisiją (apibrėžiamą kaip neaktyvi liga (ASDAS $< 1,3$) bent per 12 savaičių laikotarpį) ir likę remisijos būklės 48 savaitę, buvo randomizuoti į B dalį ir 48 savaites vartojo 200 mg Cimzia kas 2 savaites (N = 104), 200 mg Cimzia kas 4 savaites (dozės sumažinimas, N = 105) arba placebo (gydymo nutraukimas, N = 104).

Pagrindinis veiksmingumo kintamasis buvo procentinė dalis pacientų, B dalies laikotarpiu nepatyrusių paūmėjimo.

Pacientams, kurie B dalies laikotarpiu patyrė paūmėjimą, t. y. jų ASDAS buvo $\geq 2,1$ per 2 vizitus iš eilės arba ASDAS $> 3,5$ per bet kurį vizitą B dalies laikotarpiu, buvo skirtas pirmalaikio pasitraukimo gydymas 200 mg Cimzia kas 2 savaites bent 12 savaičių (su 400 mg įsotinamąja Cimzia doze 0, 2 ir 4 savaitėmis placebo vartojusiems pacientams).

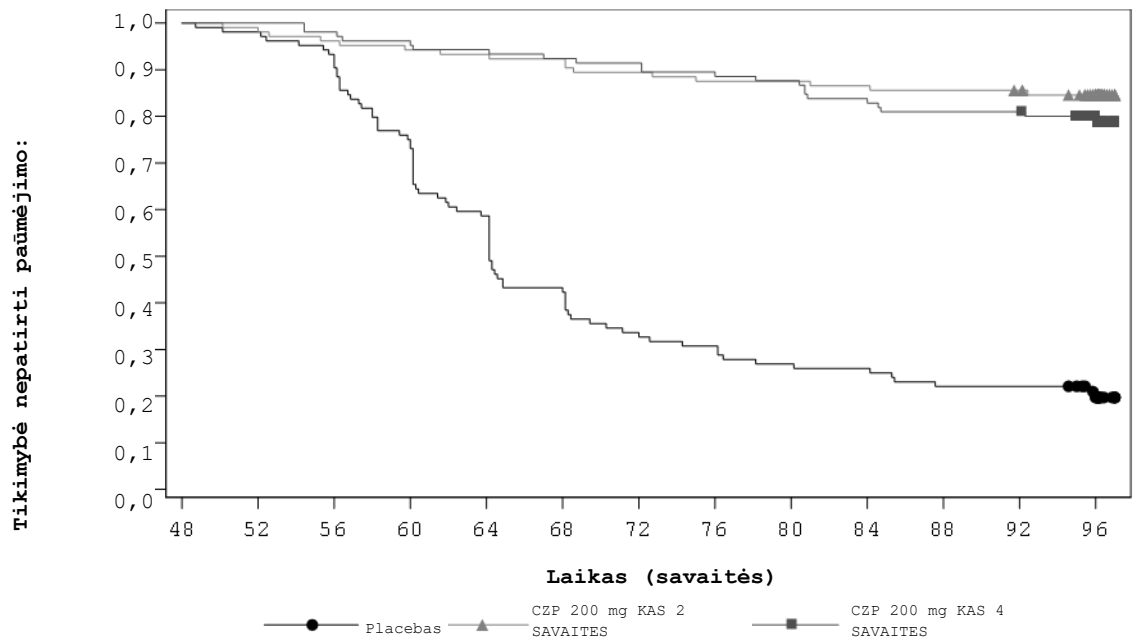
Klinikinis atsakas

Procentinė dalis pacientų, kurie A dalies 48 savaitę pasiekė ilgalaikę remisiją, bendroje axSpA populiacijoje buvo 43,9 %; šis rodiklis buvo panašus nr-axSpA (45,3 %) ir AS (42,8 %) subpopuliacijose.

Tarp pacientų, kurie buvo randomizuoti į B dalį (N = 313), statistškai reikšminga ($p < 0,001$, SPN) didesnioji pacientų dalis nepatyrė paūmėjimo, kai buvo toliau gydomi 200 mg Cimzia kas 2 savaites (83,7 %) arba 200 mg Cimzia kas 4 savaites (79,0 %), palyginti su gydymo nutraukimu (20,2 %).

Grupės, kuriai gydymas nutrauktas, ir bet kurios iš Cimzia gydytų grupių trukmės iki paūmėjimo skirtumas buvo statistškai reikšmingas ($p < 0,001$ kiekvienu lyginamu atveju) ir kliniškai prasmingas. Placebo grupėje paūmėjimai prasidėdavo praėjus maždaug 8 savaitėms po gydymo Cimzia nutraukimo, o dauguma paūmėjimų pasireiškėdavo 24 savaičių laikotarpiu po gydymo nutraukimo (1 paveikslas).

1 paveikslas. Kaplano ir Meierio laiko iki paūmėjimo kreivė



Buvo taikomas sąlyginis priskyrimas nereagavusiesiems (SPN); pateikti randomizuotos imties rezultatai

Pastaba. Laikas iki paūmėjimo buvo apibrėžtas kaip laikas nuo randomizavimo datos iki paūmėjimo datos. Tyrimo dalyviams, kuriems nebuvo paūmėjimo, laikas iki paūmėjimo buvo priskirtas 96 savaitės vizito datą.

Kaplano ir Meierio grafikas buvo apibotas 97 savaitė, kada tyrime buvo likę $< 5\%$ dalyvių.

B dalies rezultatai pateikiami 9 lentelėje.

9 lentelė. Klinikinio atsako išlikimas B dalyje 96 savaitę

Vertinamosios baigtys	Placebas (gydymo nutraukimas) N = 104	200 mg CIMZIA kas 2 savaites N=104	200 mg CIMZIA kas 4 savaites N = 105
ASDAS-MI, n (%)¹			
B dalies pradinis įvertinimas (48 savaitė)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
96 savaitė	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
B dalies pradinis įvertinimas (48 savaitė)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
96 savaitė	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
BASDAI pokytis nuo B dalies pradinio įvertinimo (48 savaitė), LS vidurkis (SP)²			
96 savaitė	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
ASDAS pokytis nuo B dalies pradinio įvertinimo (48 savaitė), LS vidurkis (SP)²			
96 savaitė	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Buvo taikomas sąlyginis priskyrimas nereagavusiems (SPN); pateikti randomizuotos imties rezultatai

² Buvo taikomas mišrusis kartotinių matavimų modelis (MKMM); pateikti randomizuotos imties rezultatai

ASDAS-MI – ankilozinio spondilito ligos aktyvumo įverčio esminis pagerėjimas (angl. *Spondylitis Disease Activity Score major improvement*); ASAS – spondiloartrito vertinimo tarptautinė draugija (angl. *Assessment of Spondyloarthritis international Society*; ASAS40 – ASAS40% atsako kriterijai; SP – standartinė paklaida;

Pastaba. ASDAS esminis pagerėjimas apibrėžiamas kaip $\geq 2,0$ sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo.

Pastaba. ASDAS klinikinio pagerėjimo kintamiesiems ir ASAS kintamiesiems apibrėžti kaip atskaita naudotas A dalies pradinis įvertinimas.

* Nominalusis $p < 0,001$, CIMZIA, palyginti su placebo

Uždegimo slopinimas vertinant magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) būdu

B dalyje uždegimo požymiai buvo vertinami MRT 48 bei 96 savaitėmis ir išreiškiami kaip SIJ SPARCC bei ASSpiMRI-a įverčio su Berlyno modifikacijomis pokytis nuo pradinio įvertinimo. Pacientai, kurie buvo ilgalaikės remisijos būklės, 48 savaitę neturėjo uždegimo arba jis buvo labai mažas, o 96 savaitę nebuvo stebėta jokie reikšmingo uždegimo padidėjimo, neatsižvelgiant į jų gydymo grupę.

Pakartotinis paūmėjimą patyrusių pacientų gydymas

B dalyje 70 % (73/104) placebo vartojusių pacientų, 14 % (15/105) 200 mg Cimzia kas 4 savaites gydytų ir 6,7 % (7/104) 200 mg Cimzia kas 2 savaites gydytų pacientų patyrė paūmėjimą ir po to buvo gydomi 200 mg Cimzia kas 2 savaites.

Iš 15 pacientų, kurie patyrė paūmėjimą būdami 200 mg Cimzia kas 4 savaites vartojančiųjų grupėje, visi pacientai baigė 12 savaičių gelbstinčio gydymo Cimzia kursą ir buvo gauti jų ASDAS duomenys, pagal kuriuos paaiškėjo, kad po 12 savaičių atvirojo gydymo atnaujinimo 12 pacientų (80 %) ASDAS rodė lengvą arba neaktyvią ligą (t. y. visi ASDAS buvo $< 2,1$).

Iš 73 pacientų, kurie patyrė paūmėjimą būdami gydymo nutraukimo grupėje, 71 pacientas baigė 12 savaičių gelbstinčio gydymo Cimzia kursą ir buvo gauti jų ASDAS duomenys, pagal kuriuos paaiškėjo, kad po 12 savaičių atvirojo gydymo atnaujinimo 64 pacientų (90 %) ASDAS buvo mažas arba neaktyvios ligos (t. y. visi ASDAS buvo $< 2,1$).

Remiantis C-OPTIMISE rezultatais, galima svarstyti galimybę sumažinti dozę pacientams, kurie po vienerių metų gydymo Cimzia yra ilgalaikės remisijos būklės (žr. 4.2 skyrių). Gydymo Cimzia nutraukimas siejamas su didele paūmėjimo rizika.

Neradiografinis ašinis spondiloartritas (nr-aSpA)

Cimzia veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti 52 savaičių trukmės daugiacentrio, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo (AS0006) metu, kuriame dalyvavo 317 $\geq$ 18 metų amžiaus pacientų, sergančių ašiniu spondiloartritu, kuris išsivystė suaugus, ir patiriančių nugaros skausmą bent 12 mėnesių. Pacientai turėjo atitikti ASAS nr- aSpA kriterijus (neįskaitant šeimos istorijos ir gero atsako į NVNU) ir turėti objektyvių uždegimo požymių, kuriuos nurodo viršutinę normos ribą viršijanti C-reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracija ir (arba) magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) būdu nustatyti sakroileito požymiai – jie žymi uždegiminę ligą [teigiamas CRB ($>$ VNR) ir (arba) teigiamas MRT], bet be aiškių radiografiniais tyrimais nustatomų struktūrinių sakroileitinių sąnarių pažeidimų požymių. Pacientai sirgo aktyvia ligos forma, kurią žymi BASDAI $\geq$ 4 ir nugaros skausmas $\geq$ 4 pagal NRS nuo 0 iki 10. Pacientai turėjo netoleruoti ar turėjo būti stebimas nepakankamas atsakas į gydymą bent dviem NVNU. Pacientai buvo gydomi placebo arba Cimzia 400 mg įsotinamąja doze 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis; po to buvo vartojama Cimzia 200 mg dozė kas 2 savaites. Standartinių vaistinių preparatų (pvz., NVNU, LEMAV, kortikosteroidų, analgetikų) vartojimas ir dozės koregavimas buvo leidžiamas bet kuriuo metu. Pagrindinis veiksmingumo kintamasis buvo ankilozinio spondilito ligos aktyvumo įverčio esminio pagerėjimo (angl. *Spondylitis Disease Activity Score major improvement*, ASDAS-MI) atsakas 52-ą savaitę. ASDAS-MI atsakas buvo apibrėžiamas kaip ASDAS sumažėjimas (pagerėjimas) $\geq$ 2,0 punktais lyginant su pradiniu įvertinimu arba mažiausio, koks tik įmanomas, įverčio pasiekimas. ASAS 40 buvo antrinė vertinamoji baigtis.

Tyrimo pradžioje 37 % ir 41 % pacientų ligos aktyvumas buvo didelis (ASDAS $\geq$ 2,1, $\leq$ 3,5), o 62 % ir 58 % pacientų ligos aktyvumas buvo labai didelis (ASDAS $>$ 3,5) atitinkamai CIMZIA ir placebo grupėse.

Klinikinis atsakas

AS0006 klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo tiriamieji be radiografinių SI sąnarių uždegimo požymių, patvirtino ankstesniame AS001 tyrime šiame pogrupyje stebėtą poveikį. 52-ą savaitę statistiškai reikšmingai didesnė pacientų, gydytų Cimzia, dalis pasiekė ASDAS-MI atsaką, lyginant su placebo gydytais pacientais. Cimzia gydyti pacientai taip pat patyrė pagerėjimą, lyginant su placebo grupės pacientais, keleto ašinio spondiloartrito ligos aktyvumo komponentų, įskaitant CRB, atžvilgiu. Ir 12-ą, ir 52-ą savaitę ASAS 40 atsakas buvo reikšmingai didesnis, nei placebo grupėje. Pagrindiniai rezultatai pateikiami 10 lentelėje.

10 lentelė. ASDAS-MI ir ASAS 40 atsakas AS0006 tyrime (pacientų procentas)

Parametrai	Placebas N = 158	Cimzia ^a 200 mg kas 2 savaites N = 159
ASDAS-MI 52 savaitė	7 %	47 %*
ASAS 40 12 savaitė	11 %	48 %*
52 savaitė	16 %	57 %*

^a Cimziavartojama kas 2 savaites, prieš tai suvartojus įsotinamąją 400 mg dozę 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis
* $p < 0,001$

Visiprocentaiatspindipacientų, patyrusiųatsaką, dalįvisameanalizėsrinkinyje.

52-ą savaitępacientų, pasiekusiųneaktyviosligos ASDAS (ASDAS $<$ 1,3), procentasCimziagrupėjebuvo 36,4 %, palygintisu 11,8 % placebo grupėje.

52-ą savaitę Cimzia gydytiems pacientams pasireiškė kliniškai reikšmingas MASES pagerėjimas, palygintu su placebo grupe (LS vidutinis pokytis nuo tyrimo pradžios atitinkamai -2,4 ir -0,2).

Psoriazinis artritas

Cimzia veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti daugiacentrio, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo (PsA001) metu, trukusio mažiausiai 6 mėnesius, kuriame dalyvavo 409 $\geq$ 18 metų amžiaus pacientai, sergantys aktyviu psoriaziniu artritu, kuris išsivystė suaugus, pagal psoriazinio artrito klasifikavimo kriterijų vertinimą (angl. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR)*). Pacientams buvo sutinę ir skaudėjo $\geq$ 3 sąnariai ir buvo padidėję ūmios fazės reaktantai. Pacientai taip pat turėjo psoriazinių odos pažeidimų ar patvirtintą psoriazės diagnozę ir jiems buvo nesėkmingas gydymas 1 ar daugiau ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (LMARV). Prieš tai buvo leidžiamas gydymas vienu NNF antagonistu ir 20% pacientų anksčiau vartojo NNF antagonistų. Pacientai vartojo Cimzia 400 mg įsotinamąją dozę 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis (abiejose gydymo grupėse) ar placebo. Po to buvo vartojama arba Cimzia 200 mg dozė kas 2 savaites, arba Cimzia 400 mg dozė kas 4 savaites, arba placebo kas 2 savaites. Atitinkamai 72,6% ir 70,2% pacientų kartu vartojo NVNU ir įprastų LMARV. Dvi pirminės vertinamosios baigtys buvo pacientų, kurie 12 savaitę pasiekė atsaką pagal ACR 20, dalis procentais ir jos pokytis, lyginant su pradiniais duomenimis pagal mTSS (angl. *modified Total Sharp Scores* – modifikuoti suminiai *Sharp* balai) 24 savaitę. Cimzia veiksmingumas ir saugumas, pacientams, sergantiems PsA, kuriems vyraujantys simptomai buvo sakroileitas ir ašinis spondiloartritas, atskirai tirti nebuvo. Po 24 savaitės dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo gydymo periodo buvo atliekamas 24 savaičių trukmės aklos dozės periodas ir 168 savaičių trukmės atviro gydymo periodas. Ilgiausia tyrimo trukmė buvo 216 savaičių. Visi pacientai Cimzia vartojo aklos dozės periode ir atvirame periode. 264 tiriamieji (64,5% atsitiktiniu būdu atrinktų tiriamųjų) tyrimą baigė 216-tą savaitę.

Atsakas pagal ACR

Cimzia gydytiems pacientams 12-ą savaitę ir 24-ą savaitę buvo stebėtas statistiškai žymiai reikšmingesnis atsakas pagal ACR 20, lyginant su placebo gydytais pacientais ($p < 0,001$). Procentinis atsakas pagal ACR 20 buvo kliniškai reikšmingas Cimzia 200 mg dozės kas 2 savaites ir Cimzia 400 mg dozės vartojusių pacientų grupėse, lyginant su placebo vartojusių pacientų grupe kiekvieno vizito metu nuo tyrimo pradžios iki 24-os savaitės (nominalus $p \leq 0,001$ kiekvieno vizito metu). Gydymas Cimzia reikšmingai pagerino atsakus pagal ACR 50 ir ACR 70. Cimzia gydytiems pacientams 12-ą ir 24-ą savaitę buvo stebėtas psoriazinio artrito periferinio aktyvumo charakteristikų (pvz., sutinusių sąnarių skaičiaus, skausmingų arba jautrių sąnarių skaičiaus, daktilito ir entezito) pagerėjimas (nominalus $p \leq 0,001$ kiekvieno vizito metu). Pagrindiniai klinikinio tyrimo PsA001 veiksmingumo rezultatai pateikiami 11 lentelėje.

11 lentelė Pagrindiniai klinikinio tyrimo PsA001 veiksmingumo rezultatai (pacientų procentas)

Atsakas	Placebas N=136	Cimzia ^(a) 200 mg kas 2 savaites N=138	Cimzia ^(b) 400 mg kas 4 savaites N=135
ACR 20			
12 savaitė	24%	58%**	52%**
24 savaitė	24%	64%**	56%**
ACR 50			
12 savaitė	11%	36%**	33%**
24 savaitė	13%	44%**	40%**
ACR 70			
12 savaitė	3%	25%**	13%*
24 savaitė	4%	28%**	24%**
Atsakas	Placebas N=86	Cimzia ^(a) 200 mg kas 2 savaites N=90	Cimzia ^(b) 400 mg kas 4 savaites N=76
PPSI 75^(c)			
12 savaitė	14%	47%***	47%***
24 savaitė	15%	62%***	61%***
48 savaitė	N/D	67%	62%

^(a) Cimzia vartojant kas 2 savaites prieš įsotinamąją 400 mg dozę skirtą 0, 2-ą, ir 4-ą savaitėmis

^(b) Cimzia vartojant kas 4 savaites prieš įsotinamąją 400 mg dozę skirtą 0, 2-ą, ir 4-ą savaitėmis

^(c) Asmenims, kuriems buvo pažeista mažiausiai 3% psoriazės BSA gydymo pradžioje

*p<0,01, Cimzia lyginant su placebo

**p<0,001, Cimzia lyginant su placebo

***p<0,001 (nominalus), Cimzia lyginant su placebo

Rezultatai gauti iš atsitiktinių grupių. Gydymo skirtumas: Cimzia 200 mg-placebas, Cimzia 400 mg-placebas (ir atitinkamai 95% PI ir p-dydis) yra įvertinti naudojant standartinį dvipusės *Wald* asimptotinės standartinės paklaidos testą. Jeigu gydymas nebuvo taikytas arba duomenys nebuvo gauti, pacientas buvo priskiriamas tų, kuriems gydymas buvo neveiksmingas, grupei.

Iš 273 pacientų, kuriems pradžioje atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti Cimzia 200 mg kas 2 savaites ir Cimzia 400 mg kas 4 savaites, 48-ą savaitę gydymą vis dar tęsė 237 (86,8%) pacientai. Iš 138 pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti Cimzia 200 mg kas 2 savaites, atsakas į gydymą pagal ACR 20, ACR 50 ir ACR 70 pasireiškė atitinkamai 92, 68 ir 48 pacientams 48 savaitę. Iš 135 pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti Cimzia 400 mg kas 4 savaites, atsakas į gydymą pagal ACR 20, ACR 50 ir ACR 70 pasireiškė atitinkamai 89, 62 ir 41 pacientui.

Tarp pacientų, kurie toliau dalyvavo tyrime, atsakas pagal ACR 20, ACR 50 ir ACR 70 išsilaikė 216-tą savaitę. Tuo pačiu metu pagerėjo ir kiti periferinės veiklos parametrai (pvz., sutinusių sąnarių skaičiaus, skausmingų arba jautrių sąnarių skaičiaus, daktilito ir entezito).

Rentgenologinis atsakas

PsA klinikinio tyrimo metu struktūrinių pažeidimų progresavimo slopinimas buvo vertinamas rentgenologiškai pagal modifikuotus suminius *Sharp* balus (*mTSS*) ir jo komponentų pokyčius, erozijos balus (EB) ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo (angl. *joint space narrowing* – *JSN*) balus 24-ą savaitę, lyginant su pradiniais duomenimis. Psoriaziniui artritui buvo naudojami modifikuoti *mTSS* balai, apimant ir distalinius tarp pirštakaulinius sąnarius. 24-ą savaitę gydymas Cimzia nuslopino rentgenologinį progresavimą, lyginant su gydymu placebo, matuojant suminio *mTSS* balo pokytį nuo buvusio prieš pradedant tyrimą (LS balo vidurkis [$\pm$ SE] buvo 0,28 [$\pm$ 0,07] placebo grupėje, lyginant su 0,06 [$\pm$ 0,06] Cimzia visų dozių grupėse; p=0,007). Cimzia gydytiems pacientams rentgenologinio progresavimo slopinimas išsilaikė iki 48 savaitės tame pacientų pogrupyje, kuriems yra padidėjęs rentgenologinio progresavimo pavojus (pacientai, kurių pradinis *mTSS* balas > 6). Pacientams, kurie toliau dalyvavo tyrime, rentgenologinio progresavimo slopinimas išsilaikė iki 216 savaitės.

Fizinio pajėgumo funkcijos atsakas ir su sveikata susiję rezultatai

PsA001 klinikinio tyrimo metu pacientams, kurie buvo gydyti Cimzia, nustatytas reikšmingas fizinio pajėgumo funkcijos pagerėjimas, vertinant pagal sveikatos vertinimo klausimyną – neįgalumo indeksą (angl. HAQ-DI), skausmo sumažėjimas, vertinant pagal PAAP, ir nuovargio sumažėjimas, matuojant pagal nuovargio įvertinimo skalę (angl. FAS), lyginant su placebo grupe. Cimzia gydyti pacientai nurodė reikšmingą su sveikata susijusį gyvenimo kokybės pagerėjimą, vertinant pagal psoriazinio artrito gyvenimo kokybės klausimyną (QoL (PsAQoL)) ir SF-36 „Fizinius ir psichikos komponentus“ ir psoriazinio artrito pagerėjimą, susijusį su našumu darbe ir buityje, vertinant pagal darbo našumo apklausą, lyginant su placebo grupe. Visų anksčiau minėtų pagrindinių veiksmingumo rezultatų pagerėjimas išsilaikė 216-tą savaitę.

Plokštelinė psoriazė

Cimzia saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas dviejuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose („CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“) ir viename placebo bei veikliuoju preparatu kontroliuojamame tyrime („CIMPACT“) tiriant ≥ 18 metų amžiaus pacientus, mažiausiai 6 mėnesius sergančius vidutinio sunkumo arba sunkia lėtine plokšteline psoriaze. Pacientų Psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (angl. Psoriasis Area and Severity Index, PASI) buvo ≥ 12 , paplitimas kūno paviršiaus plote (KPP) ≥ 10 %, Bendrojo gydytojo įvertinimo (BGĮ) rodiklis ≥ 3 ir jie buvo tinkami sisteminiam gydymui, ir (arba) fototerapijai, ir (arba) chemofototerapijai. Į III fazės tyrimus (CIMPASI-1, CIMPASI-2 ir CIMPACT) nebuvo įtraukti pacientai, „pradžioje“ nereagavusieji į jokią ankstesnę biologinę gydymą (apibrėžiama kaip atsako per pirmąsias 12 gydymo savaičių nebuvimas). Cimzia veiksmingumas ir saugumas, palyginti su etanerceptu, buvo įvertinti „CIMPACT“ tyrimo metu.

Tyrimų „CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“ papildomos pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo dalis pacientų, 16 savaitę pasiekusių rodiklius PASI 75 ir BGĮ „švarus“ arba „beveik švarus“ (bent 2 balų sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo). Tyrimo „CIMPACT“ pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, 12 savaitę pasiekusių rodiklį PASI 75. Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys buvo PASI 75 ir BGĮ 16 savaitę. Visų 3 tyrimų pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo PASI 90 16 savaitę.

„CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“ įvertinti atitinkamai 234 pacientai ir 227 pacientai. Abiejuose tyrimuose pacientai buvo atsitiktinės atrankos būdu priskirti vartoti 200 mg placebo arba Cimzia kas 2 savaites (po įsotinosios 400 mg Cimzia dozės 0, 2 ir 4 savaitėmis) arba 400 mg Cimzia kas 2 savaites. 16 savaitę į Cimzia grupę atsitiktinės atrankos būdu priskirti pacientai, patyrę atsaką PASI 50, toliau iki 48 savaitės vartojo tą pačią atsitiktinės atrankos būdu priskirtą Cimzia dozę. Pacientai, iš pradžių atsitiktinės atrankos būdu priskirti į placebo grupę, kurie 16 savaitę pasiekė atsaką PASI 50, bet ne PASI 75, kas 2 savaites vartojo 200 mg Cimzia (ir įsotinamąją 400 mg Cimzia dozę 16, 18 ir 20 savaitėmis). Pacientai, nesulaukę pakankamo atsako 16 savaitę (nepasiekę atsako PASI 50), atvirojo gydymo būdu galėjo pradėti vartoti 400 mg Cimzia kas 2 savaites daugiausia 128 savaites.

Tyrimo „CIMPACT“ metu įvertinti 559 pacientai. Pacientai buvo atsitiktinės atrankos būdu priskirti vartoti 200 mg placebo arba Cimzia kas 2 savaites (po to, 0, 2 ir 4 savaitėmis – įsotinamąją 400 mg Cimzia dozę) arba 400 mg Cimzia kas 2 savaites iki 16 savaitės, arba 50 mg etanercepto du kartus per savaitę iki 12 savaitės. Pacientai, iš pradžių atsitiktinės atrankos būdu priskirti į Cimzia grupę ir 16 savaitę patyrę PASI 75 atsaką, buvo atsitiktinės atrankos būdu suskirstyti pakartotinai, atsižvelgiant į jų pradinį dozių vartojimo planą. 200 mg Cimzia kas 2 savaites vartoję pacientai buvo pakartotinai atsitiktinės atrankos būdu priskirti vartoti 200 mg Cimzia kas 2 savaites, 400 mg Cimzia kas 4 savaites arba placebo. 400 mg Cimzia kas 2 savaites vartoję pacientai buvo pakartotinai atsitiktinės atrankos būdu priskirti vartoti 400 mg Cimzia kas 2 savaites, 200 mg Cimzia kas 2 savaites arba placebo. Pacientai iki 48 savaitės buvo vertinami dvigubai koduotu placebo kontroliuojamu būdu. Visi pacientai, kurie 16 savaitę nepasiekė atsako PASI 75, perėjo į baigiančiųjų grupę ir atvirojo gydymo būdu vartojo 400 mg Cimzia kas 2 savaites daugiausia 128 savaites.

Visuose trijuose tyrimuose po koduoto 48 savaičių palaikomojo gydymo laikotarpio buvo 96 savaičių atvirojo gydymo laikotarpis, skirtas pacientams, kurie 48 savaitę buvo patyrę PASI 50 atsaką. Visi šie pacientai, įskaitant tuos, kurie vartojo 400 mg Cimzia kas 2 savaites, pradėjo atvirojo gydymo 200 mg Cimzia kas 2 savaites laikotarpį.

Daugiasia pacientų buvo vyrai (64 %) ir europidų rasės (94 %), vidutinis amžius – 45,7 metų (nuo 18 iki 80 metų); iš jų 7,2 % buvo ≥ 65 metų. Iš 850 pacientų, šiuose placebu kontroliuojamuose tyrimuose atsitiktinės atrankos būdu priskirtų vartoti placebą arba Cimzia, 29 % anksčiau nebuvo taikytas sisteminis psoriazės gydymas. 47 % anksčiau buvo gydyti fototerapija arba chemofototerapija, o 30 % – biologiniu psoriazės gydymo būdu. Iš 850 14 % vartojo bent vieną NNF antagonistą, 13 % – anti-IL-17, o 5 % – anti-IL-12/23. Aštuoniolika procentų pacientų pradinio įvertinimo metu pranešė sirgę psoriaziniu artritu. Vidutinis PASI įvertis pradinio įvertinimo metu buvo 20, o intervalas – nuo 12 iki 69. Pradinio įvertinimo BGĮ įvertis buvo nuo vidutinio (70 %) iki sunkaus (30 %). Vidutinis BGĮ įvertis pradinio įvertinimo metu buvo 25 %, o intervalas – nuo 10 % iki 96 %.

Klinikinis atsakas 16 ir 48 savaitėmis

Pagrindiniai tyrimų „CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“ rezultatai pateikti 12 lentelėje.

12 lentelė. Klinikinis atsakas tyrimų „CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“ metu 16 savaitę ir 48 savaitę

16 savaitė		16 savaitė		48 savaitė	
CIMPASI-1					
	Placebas N = 51	200 mg Cimzia K2S ^{a)} N = 95	400 mg Cimzia K2S N = 88	200 mg Cimzia K2S N = 95	400 mg Cimzia K2S N = 88
BGI „švarus“ arba „beveik švarus“ ^(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					
	Placebas N = 49	200 mg Cimzia K2S ^{a)} N = 91	400 mg Cimzia K2S N = 87	200 mg Cimzia K2S N = 91	400 mg Cimzia K2S N = 87
BGI „švarus“ arba „beveik švarus“ ^(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 vartota kas 2 savaites, prieš tai 0, 2 ir 4 savaitėmis suvartojus 400 mg įsotinamąją dozę.

^{b)} BGĮ 5 kategorijų skalė. Gydymo sėkmė, vertinama rodikliu „švarus“ (0) arba „beveik švarus“ (1), reiškė jokių psoriazės požymių arba normali - rožinė pakitimų spalva, be jokio lakštelių sustorėjimo ir jokio arba minimalus židininis pleiskanojimas.

* Cimzia plg. su placebu: $p < 0,0001$.

PASI ir BGĮ atsako dažnis ir p vertės buvo apskaičiuotos taikant logistinės regresijos modelį, pagal kurį trūkstanti duomenys buvo priskirti sąlyginio priskyrimu pagal Markovo grandinių Monte Karlo (MGMK) metodą. Tiriamieji, kurie baigė arba pasitraukė (nes nepasiekė atsako PASI 50), 48 savaitę laikyti nepatyrusiais atsako.

Rezultatai yra iš atsitiktinės atrankos būdu suskirstytos grupės.

Tyrimo „CIMPACT“ pagrindiniai duomenys pateikti 13 lentelėje.

13 lentelė. Klinikinis atsakas 12 ir 16 „CIMPACT“ tyrimo savaitę

	12 savaitė				16 savaitė		
	Placebas N = 57	200 mg Cimzia K2S ^{a)} N = 165	400 mg Cimzia K2S N = 167	50 mg etanercepto 2 KS N = 170	Placebas N = 57	200 mg Cimzia K2S N = 165	400 mg Cimzia K2S 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 %*
BGI „švarus“ arba „beveik švarus“ ^{b)}	1,9 %	39,8 %**	50,3 %*	39,2 %	3,4 %	48,3 %*	58,4 %*

^{a)} 200 mg Cimzia vartotas kas 2 savaites, prieš tai 0, 2 ir 4 savaitėmis suvartojus 400 mg įsotinamąją dozę.

^{b)} BGI 5 kategorijų skalė. Gydomo sėkmė, vertinama rodikliu „švarus“ (0) arba „beveik švarus“ (1), reiškė jokių psoriazės požymių arba normali - rožinė pakitimų spalva, be jokio lakštelių sustorėjimo ir jokio arba minimalus židininis pleiskanojimas.

* Cimzia plg. su placebo: $p < 0,0001$.

[§] 200 mg Cimzia kas 2 savaites palyginti su 50 mg etanercepto dukart per savaitę rezultatas buvo ne blogesnis (etanercepto ir 200 mg Cimzia kas 2 savaites skirtumas buvo 8,0 %, 95 % PI – 2,9, 18,9 pagal iš anksto nustatytą 10 % lygiavertiškumo ribą).

^{§§} 400 mg Cimzia kas dvi savaites palyginti su 50 mg etanercepto dukart per savaitę rezultatas buvo pranašesnis ($p < 0,05$).

** Cimzia plg. su placebo $p < 0,001$. Atsako dažnis ir p vertės pagal logistinės regresijos modelį. Trūkstanti duomenys sąlygiškai priskirti dauginiu priskirimu pagal MGMK metodą. Rezultatai yra iš atsitiktinės atrankos būdu suskirstytos grupės.

Visuose 3 tyrimuose pasiekusių PASI 75 dažnis nuo 4 savaitės Cimzia grupėje buvo reikšmingai didesnis nei placebo grupėje.

Abi Cimzia dozės pasirodė veiksmingos, palyginti su placebo, neatsižvelgiant į amžių, lytį, kūno masę, KMI, psoriazės ligos trukmę, ankstesnį gydymą sisteminiais vaistinėmis preparatais ir ankstesnį gydymą biologiniais preparatais.

Atsako išlikimas

Pagal jungtinę „CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“ analizę, pacientų, kurie 16 savaitę pasiekė atsaką PASI 75 ir vartojo 400 mg Cimzia kas 2 savaites ($N = 134$ iš 175 atsitiktinės atrankos būdu atrinktų tiriamųjų) arba 200 mg Cimzia kas 2 savaites ($N = 132$ iš 186 atsitiktinės atrankos būdu atrinktų tiriamųjų), atsako išlikimas 48 savaitę atitinkamai buvo 98,0 % ir 87,5 %. Tarp pacientų, kurių BGI 16 savaitę buvo „švarus“ arba „beveik švarus“ ir kurie vartojo 400 mg Cimzia kas 2 savaites ($N = 103$ iš 175) arba 200 mg Cimzia kas 2 savaites ($N = 95$ iš 186), atsako išlikimas 48 savaitę atitinkamai buvo 85,9 % ir 84,3 %.

Po papildomo 96 savaitų atvirojo gydymo (144 savaitę) buvo įvertinta, ar atsakas išliko. Iki 144 savaitės ryšys nutrūko su 21 % visų atsitiktinės atrankos būdu atrinktų tiriamųjų. Maždaug 27 % baigusiu tyrimą pacientų, kurie pradėjo atvirojo gydymo 200 mg Cimzia kas 2 savaites laikotarpį nuo 48 iki 144 savaitės, atsakui palaikyti jų dozė buvo padidinta iki 400 mg Cimzia kas 2 savaites. Atliekant analizę, kurioje visi gydymo nesėkmę patyrę pacientai buvo laikomi nepatyrusiais atsako, 200 mg Cimzia kas 2 savaites gydymo grupės atsako išlaikymas pagal atitinkamą vertinamąją baigtį po papildomų 96 savaitų atvirojo gydymo tiriamųjų, kurie 16 savaitę buvo patyrę atsaką, pagal PASI 75 rodiklį buvo 84,5 %, o pagal rodiklį BGI „švarus“ arba „beveik švarus“ – 78,4 %. 400 mg Cimzia kas 2 savaites gydymo grupės, perėjusios į atvirojo gydymo 200 mg Cimzia kas 2 savaites laikotarpį, tiriamųjų, kurie 16 savaitę buvo patyrę atsaką, atsako išlaikymas pagal PASI 75 rodiklį buvo 84,7 %, o pagal rodiklį BGI „švarus“ arba „beveik švarus“ – 73,1 %.

Šis atsako dažnis nustatytas taikant logistinės regresijos modelį, pagal kurį trūkstami duomenys buvo priskirti per 48 arba 144 savaites sąlyginiu priskyrimu (MGMK metodu) kartu su NRI dėl gydymo nesėkmių.

Tyrime „CIMPACT“, tarp 16 savaitę pasiekusių atsaką PASI 75, kurie vartojo 400 mg Cimzia kas 2 savaites ir buvo atsitiktinės atrankos būdu priskirti vartoti 400 mg Cimzia kas 2 savaites, 200 mg Cimzia kas 2 savaites arba placebo, 48 savaitę atsaką PASI 75 patyrusiųjų dažnis buvo didesnis Cimzia grupėse, palyginti su placebo grupe (atitinkamai 98,0 %, 80,0 % ir 36,0 %). Tarp 16 savaitę pasiekusių atsaką PASI 75, kurie vartojo 200 mg Cimzia kas 2 savaites ir buvo atsitiktinės atrankos būdu priskirti vartoti 400 mg Cimzia kas 4 savaites, 200 mg Cimzia kas 2 savaites arba placebo, 48 savaitę atsaką PASI 75 patyrusiųjų dažnis taip pat buvo didesnis Cimzia grupėse, palyginti su placebo grupe (atitinkamai 88,6 %, 79,5 % ir 45,5 %). Trūkstami duomenys buvo pakeisti sąlyginiu nepatyrusiųjų atsako priskyrimu.

Gyvenimo kokybė / paciento praneštos baigtys

16 savaitę („CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“) nuo tyrimo pradžios stebėtas statistiškai reikšmingas Dermatologinės gyvenimo kokybės indekso (angl. *Dermatology Life Quality Index, DLQI*) pagerėjimas lyginant su placebo. Vidutinis DLQI sumažėjimas (pagerėjimas) 16 savaitę nuo tyrimo pradžios siekė nuo -8,9 iki -11,1 vartojant 200 mg Cimzia kas 2 savaites, nuo -9,6 iki -10,0 vartojant 400 mg Cimzia kas 2 savaites palyginti su -2,9 – -3,3 vartojant placebo.

Be to, 16 savaitę gydymas Cimzia buvo siejamas su didesne dalimi pacientų, pasiekusių DLQI 0 arba 1 (400 mg Cimzia kas 2 savaites: atitinkamai 45,5 % ir 50,6 %; 200 mg Cimzia kas 2 savaites: atitinkamai 47,4 % ir 46,2 %, palyginti su placebo: atitinkamai 5,9 % ir 8,2 %).

DLQI įverčio pagerėjimas iki 144 savaitės buvo išlaikytas arba šiek tiek pablogėjo.

Cimzia gydyti pacientai pranešė apie didesnę pagerėjimą pagal Ligoninės nerimo ir depresijos skalę (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale, (HADS)-D*), palyginti su placebo.

Imunogeniškumas

Toliau pateikti duomenys rodo procentinę dalį pacientų, kurių antikūnų prieš certolizumabo pegolą tyrimų rezultatai ELISA metodu ir vėliau tiriant jautresniu metodu buvo teigiami, ir šis rodiklis labai priklauso nuo tyrimo jautrumo ir specifiškumo. Tyrimo metu stebimas antikūnų (įskaitant neutralizuojančiuosius antikūnus) atsiradimo paplitimas labai priklauso nuo keletų veiksnių, įskaitant tyrimo jautrumą ir specifiškumą, tyrimo metodiką, mėginių tvarkymą, mėginių ėmimo laiką, kartu vartojamus vaistus ir pirminę ligą. Dėl šių priežasčių antikūnų prieš certolizumabo pegolą paplitimo, nustatyto toliau aprašytuose tyrimuose ir kituose tyrimuose ar prieš kitus preparatus, palyginimas gali būti klaidinantis.

Reumtoidinis artritas

RA placebo kontroliuojamųjų tyrimų metu bendras pacientų, kuriems bent vieną kartą buvo nustatyta antikūnų prieš Cimzia, procentas buvo 9,6%. Maždaug trečdaliui pacientų, turinčių antikūnų, antikūnai buvo neutralizuojantys *in vitro*. Pacientams, kartu gydytiems imunosupresantais (MTK), rečiau išsivystė antikūnų nei tiems, kurie pradžioje nebuvo gydyti imunosupresantais. Antikūnų susidarymas buvo susijęs su sumažėjusia vaisto koncentracija plazmoje ir kai kuriems pacientams su sumažėjusiu vaisto veiksmingumu.

2 ilgalaikių (ekspozicija iki 5 metų) atvirų tyrimų metu bendras pacientų, kuriems bent vieną kartą buvo nustatyta antikūnų prieš Cimzia, procentas buvo 13% (8,4% visų pacientų antikūnų prieš Cimzia susidarymas buvo trumpalaikis ir dar 4,7% pacientų antikūnų susidarymas buvo nuolatinis). Bendras pacientų, kuriems buvo nustatyti antikūnai su nuolatiniu vaisto koncentracijos plazmoje sumažėjimu, procentas buvo 9,1%. Panašiai kaip placebo kontroliuojamuose tyrimuose, antikūnų susidarymas buvo susijęs su sumažėjusiu veiksmingumu kai kuriems pacientams.

Farmakodinamikos modelis pagrįstas tyrimo III fazės duomenų parodymais, kad apie 15% pacientų atsirado antikūnai, vartojant 6 mėnesius rekomenduojamų dozių režimu (200 mg kas 2 savaitės, didinant dozę), netaikant MTK gydymo. Šis skaičius sumažėja, padidinus taikomo MTK gydymo dozes. Šie duomenys sutinka su stebėjimo duomenimis.

Psoriazinis artritas

Placebu kontroliuojamo III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo psoriazinio artritu sergantys pacientai, metu bendras pacientų, kuriems bent vieną kartą buvo nustatyta antikūnų prieš Cimzia iki 24 savaitės, procentas buvo 11,7%. Antikūnų susidarymas buvo susijęs su sumažėjusia vaisto koncentracija plazmoje.

Viso tyrimo metu (iki 4 metų) bendras pacientų, kuriems bent vieną kartą buvo nustatyta antikūnų prieš Cimzia, procentas buvo 17,3% (8,7% pacientų antikūnų prieš Cimzia susidarymas buvo trumpalaikis ir dar 8,7% pacientų antikūnų prieš Cimzia susidarymas buvo nuolatinis). Bendras pacientų, kuriems buvo nustatyti antikūnai su nuolatiniu vaistinio preparato koncentracijos plazmoje sumažėjimu, procentas buvo 11,5%.

Plokštelinė psoriazė

III fazės placebu ir aktyviuoju preparatu kontroliuojamuose tyrimuose procentinė dalis pacientų kurių Cimzia antikūnų tyrimo rezultatai bent vienu atveju gydymo metu iki 48 savaitės atitinkamai 400 mg Cimzia kas 2 savaites grupėje ir 200 mg Cimzia kas 2 savaites grupėje buvo 8,3 % (22/265) ir 19,2 % (54/281). Tyrimuose „CIMPASI-1“ ir „CIMPASI-2“ šešiasdešimties pacientų antikūnų tyrimo rezultatas buvo teigiamas, 27 iš jų buvo galima įvertinti neutralizuojančius antikūnus ir jų rezultatas buvo teigiamas. Pirmieji teigiami antikūnų tyrimo rezultatai atvirojo gydymo laikotarpiu pastebėti 2,8 % (19/668) pacientų. Antikūnų atsiradimas buvo siejamas su mažesne vaistinio preparato koncentracija plazmoje, o kai kuriems pacientams – su mažesniu veiksmingumu.

Ašinis spondiloartritas

AS001

AS001 placebu kontroliuojamojo III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu (ankilozinio spondilito ir neradiografinio ašinio spondiloartrito subpopuliacijos), metu bendras pacientų, kuriems bent vieną kartą buvo nustatyta antikūnų prieš Cimzia iki 24 savaitės, procentas buvo 4,4 %. Antikūnų atsiradimas buvo siejamas su mažesne vaisto koncentracija plazmoje.

Viso tyrimo metu (iki 192 savaitės) bendras pacientų, kuriems bent vieną kartą buvo nustatyta antikūnų prieš Cimzia, procentas buvo 9,6 % (4,8 % pacientų antikūnų prieš Cimzia susidarymas buvo trumpalaikis ir dar 4,8 % pacientų antikūnų prieš Cimzia susidarymas buvo nuolatinis). Bendras pacientų, kuriems buvo nustatyti antikūnai su nuolatiniu vaistinio preparato koncentracijos plazmoje sumažėjimu, procentas buvo 6,8 %.

AS0006 ir C-OPTIMISE

Jautresnis ir vaistui tolerantiškesnis tyrimas pirmą kartą buvo naudotas atliekant tyrimą AS0006 (o vėliau ir tyrime C-OPTIMISE), todėl gauta didesnė dalis mėginių su išmatuojamu antikūnų prieš Cimzia kiekiu, taigi, ir didesne dalimi pacientų, priskiriamų teigiamų antikūnų rezultatų grupei. Tyrime AS0006 bendras pacientų, kuriems aptikta antikūnų prieš Cimzia, atvejų dažnis buvo 97 % (248 iš 255 pacientų) po iki 52 savaičių gydymo. Tik didžiausi titrai buvo susieti su sumažėjusia Cimzia koncentracija plazmoje, tačiau poveikis veiksmingumui stebėtas nebuvo. Panašūs rezultatai dėl antikūnų prieš Cimzia buvo gauti ir tyrime C-OPTIMISE. C-OPTIMISE rezultatai taip pat parodė, kad dozės sumažinimas iki 200 mg Cimzia kas 4 savaites nepakeitė imunogeniškumo vertinamųjų baigčių.

Apie 22 % (54 iš 248) tyrimo AS0006 pacientų, kuriems kuriuo nors metu nustatyta antikūnų prieš Cimzia, turėjo antikūnų, klasifikuojamų kaip neutralizuojančiųjų. Neutralizuojančioji antikūnų būsena tyrime C-OPTIMISE nebuvo vertinta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Certolizumabo pegolo koncentracijos plazmoje proporcingos dozei. Farmakokinetika reumatoidiniu artritu ir psoriaze sergančių pacientų organizme buvo tokia pati, kaip ir sveikų tiriamųjų.

Absorbcija

Suleisto po oda certolizumabo pegolo maksimali koncentracija plazmoje pasiekama tarp 54 ir 171 valandų po injekcijos. Certolizumabo pegolo biologinis prieinamumas (F) suleidus po oda yra maždaug 80% (nuo 76% iki 88%), palyginti su biologiniu prieinamumu suleidus jį į veną.

Pasiskirstymas

Tiriamasis pasiskirstymo tūris (V/F) nustatytas 8,01 l pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, populiacijos farmakokinetine analize ir 4,71 l pacientų, sergančių plokšteline psoriaze, populiacijos farmakokinetine analize.

Biotransformacija ir eliminacija

Pegiliacija, kovalentinis PEG polimero prijungimas prie peptidų, sulėtina jų eliminaciją iš cirkuliacijos veikiant įvairiems mechanizms, įskaitant sumažėjusį inkstų klirensą, sumažėjusią proteolizę ir sumažėjusį imunogeniškumą. Atitinkamai certolizumabas pegolas yra antikūno Fab' fragmentas, sujungtas su PEG, kad galutinis plazmos pusinės Fab' eliminacijos laikas pailgėtų iki tokio, kuris prilygtų viso antikūno eliminacijos laikui. Galutinis pusinės eliminacijos fazės laikas ($t_{1/2}$) buvo maždaug 14 dienų visoms tirtoms dozėms.

Apskaičiuota, kad suleidus po oda klirensas yra 21,0 ml/val., atliekant reumatoidinio artrito populiacijos farmakokinetinę analizę su duomenų išsibarstymu 30,8% (CV) pakartotinai tiriant asmenis ir 22,0% – pakartotinai tiriant atvejus. Kai buvo vertinama taikant ankstesnį ELISA metodą, esant antikūnams prieš certolizumabą pegolą, jo klirensas padidėja maždaug tris kartus. Lyginant su asmenimis, sveriančiais 70 kg, klirensas yra 29% mažesnis pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, kurių kūno svoris 40 kg ir 38% didesnis sergantiems reumatoidiniu artritu, kurių kūno svoris 120 kg. Klirensas po poodinio pavartojimo psoriaze sergantiems pacientams buvo 14 ml/val, o kintamumas tarp tiriamųjų – 22,2 % (VK).

Fab fragmentas sudarytas iš baltymo junginių ir tikėtina, kad proteolizės būdu bus suardytas iki peptidų ir amino rūgščių. Dekonjuguoto PEG komponentas greitai pašalinamas iš plazmos ir pašalinimo kiekis per inkstus nežinomas.

Ypatingosios populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Specialių klinikinių tyrimų, kuriais būtų galima nustatyti certolizumabo pegolo ar jo PEG frakcijos farmakokinetiką esant sutrikusiai inkstų funkcijai, nebuvo atlikta. Tačiau populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad asmenų, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, kreatinino klirensas nepakito. Nėra pakankamai duomenų, kad būtų galima rekomenduoti kitokį dozavimą, esant vidutiniam ir sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui. Tikėtina, kad certolizumabo pegolo polietileno glikolio (PEG) frakcijos farmakokinetika priklauso nuo inkstų funkcijos, tačiau ji nebuvo tirta pacientams, kuriems buvo sutrikusi inkstų funkcija.

Sutrikusi kepenų funkcija

Nebuvo atlikta specialių klinikinių tyrimų, norint įvertinti sutrikusios kepenų funkcijos poveikį certolizumabo pegolo farmakokinetikai.

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Specialių klinikinių tyrimų su senyvais pacientais nebuvo atlikta. Populiacijos farmakokinetikos analizės, atliktos pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, iš kurių 78 asmenys (13,2% populiacijos) buvo 65 metų amžiaus ir vyresni, o seniausias asmuo turėjo 83 metus, duomenimis, amžius farmakokinetikai poveikio neturi. Pagal plokšteline psoriaze sergančių suaugusių pacientų populiacijos farmakokinetikos analizę amžiaus įtakos nepastebėta.

Nėštumas

Klinikiniame tyrime 21 moteris nėštumo metu ir bent 13 savaičių po gimdymo vartojo Cimzia 200 mg arba 400 mg palaikomąją dozę kas 2 savaites arba 400 mg kas 4 savaites (žr. 4.6 skyrių).

Remiantis populiacijos FK modeliavimu, esant tirtiems dozavimo režimams sisteminės Cimzia ekspozicijos mediana buvo apskaičiuota kaip lygi 22 % (PPK) ir 36 % (C_{min}) žemesnė nėštumo metu (ir didesnis sumažėjimas stebėtas per trečiąjį trimestrą), palyginti su pagimdžiusiomis arba nenėščiomis moterimis.

Nors certolizumabo pegolio koncentracija plazmoje buvo žemesnė nėštumo metu, palyginti su laikotarpiu po gimdymo, ji vis tiek atitiko koncentracijos intervalą, stebėtą tarp nenėščių suaugusių pacienčių, sergančių psoriaze, axSpA ir reumatoidiniu artritu.

Lytis

Lyties įtakos certolizumabo pegolo farmakokinetikai nebuvo. Moterų certolizumabo pegolo sisteminė ekspozicija gali būti šiek tiek didesnė, kadangi mažėjant kūno svoriui, mažėja ir klirensas.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Remiantis II fazės ir III fazės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys pacientai, duomenimis, buvo nustatytas populiacijos ekspozicijos ir atsako ryšys tarp vidutinės certolizumabo pegolo koncentracijos plazmoje dozavimo intervalu (C_{avg}) ir veiksmingumo (patyrusių atsaką ACR 20 apibrėžtis). Tipiška C_{avg}, kuri sukelia pusę maksimalios galimybės, kad bus ACR 20 atsakas (EC₅₀) buvo 17 µg/ml (95% PI: 10-23 µg/ml). Panašiai ir remiantis III fazės klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo psoriaze sergantys pacientai, duomenimis nustatytas populiacijos ekspozicijos ir atsako sąryšis tarp vidutinės certolizumabo pegolo koncentracijos plazmoje ir PASI su EC₉₀ rodikliu 11,1 µg/ml.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pagrindiniai ikiklinikiniai saugumo tyrimai buvo atlikti su *cynomolgus* beždžionėmis. Žiurkių ir beždžionių, skiriant dozes, didesnes negu žmonėms, histopatologiniai tyrimai parodė ląstelių, daugiausia makrofagų, vakuolizaciją kai kuriuose organuose (limfmazgiuose, injekcijos vietoje, blužnyje, antinksčiuose, gimdoje, gimdos kaklelyje, smegenų kraujagysliniame rezginyje ir epitelinėse kraujagyslinio rezginio ląstelėse). Tikėtina, kad šis pakitimas buvo dėl PEG frakcijos pasisavinimo ląstelėse. Žmogaus vakuolizuotų makrofagų funkcijos tyrimai *in vitro* parodė, kad visos jų tirtos funkcijos išliko. Tyrimų su žiurkėmis duomenimis, davus vienkartinę PEG dozę, > 90% buvo pašalinta per 3 mėnesius. Daugiausia buvo pašalinama su šlapimu.

Certolizumabas pegolas kryžmiškai nereaguoja su graužikų NNF. Todėl reprodukcinių toksiškumo tyrimai buvo atlikti su homologiniu reagentu, atpažįstančiu žiurkių NNF. Šių duomenų svarba, vertinant pavojų žmogui gali būti nedidelė. Skiriant pegiliuoto graužikų antikūno prieš žiurkių NNFα Fab (cTN3 PF), po ilgalaikio NNFα slopinimo nebuvo stebima nepageidaujamo poveikio vaikingoms žiurkių patelėms, jų vaisingumui, embrio-fetaliniams, peri- ir postnataliniams reprodukcijos rodikliams. Žiurkių patinams buvo stebėtas spermatozoidų judrumo sumažėjimas ir spermatozoidų skaičiaus mažėjimo tendencija.

Pasiskirstymo tyrimai parodė, kad cTN3 PF patekimas per placentą į vaisiaus kraujotaką ir per pieną naujagimiui yra nereikšmingas. Certolizumabas pegolas nesijungia prie žmonių naujagimių Fc receptoriaus (FcRn). Žmogaus uždarojo placentos perdavimo modelio *ex vivo* duomenimis nustatytas nedidelis ar nereikšmingas perdavimas į embriono ertmę. Be to, bandymai su nuo FcRn priklausoma transcitoze žmogaus FcRn transfekuotose ląstelėse parodė, kad patekimas yra nereikšmingas (žr. 4.6 skyrių).

Ikiklinikinių tyrimų metu nebuvo pastebėta jokio mutageninio ar klastogeninio poveikio. Certolizumabo pegolo kancerogeniškumo tyrimai nebuvo atlikti.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio acetatas
Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Taip pat žr. 6.4 skyrių, kuriame nurodytas tinkamumo laikas laikant kambario temperatūroje iki 25 °C.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Dozės skaičiuoklio užtaisą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Dozės skaičiuoklio užtaisai gali būti laikomi kambario temperatūroje (iki 25 °C) vieną iki 10 dienų laikotarpį, apsaugant nuo šviesos. Šiam laikotarpiui pasibaigus dozės skaičiuoklio užtaisus **būtina panaudoti arba išmesti**.

6.5 Talpyklės pobūdis ir josturiny

1 ml dozės skaičiuoklio užtaise yra užpildytas švirkštas (I tipo stiklo) su stūmoklio kamščiu (bromobutilo guma), kuriame yra 200 mg certolizumabo pegolo. Apsauginis adatos gaubtas yra stireno butadieno guma, kurioje yra natūralaus kaučiuko latekso darinio (žr. 4.4 skyrių).

Pakuotės dydžiai: 2 dozės skaičiuoklio užtaisai ir 2 alkoholiu sumirkyti tamponai.

Sudėtinės pakuotės, kuriose yra 6 (3 pakuotės po 2) dozės skaičiuoklio užtaisai ir 6 (3 pakuotės po 2) alkoholiu sumirkyti tamponai.

Sudėtinės pakuotės, kuriose yra 10 (5 pakuotės po 2) dozės skaičiuoklio užtaisų ir 10 (5 pakuotės po 2) alkoholiu sumirkytų tamponų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsami paruošimo ir vartojimo instrukcija Cimzia dozės skaičiuoklio užtaise pateikiama pakuotės lapelyje ir vartotojo vadove, kuris pateikiamas kartu su elektromechaniniu injekcijos prietaisu *ava*. Šis vaistinis preparatas tinkamas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Briuselis
Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS(-IAI)

EU/1/09/544/008

EU/1/09/544/009

EU/1/09/544/010

9. REGISTRACIJOS / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. spalio 1 d.

Paskutinio perregistravimo data 2014 m. gegužės 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas turi užtikrinti, kad prieš vaistinio preparato patekimą į rinką visi gydytojai, kurie tikisi išrašyti/naudoti Cimzia bus supažindinti su sveikatos priežiūros specialistams skirtu informacijos paketu, kuriame yra:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Paciento priminimo kortelė

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė kartoninė dėžutė (2 užpildytų švirkštų ir 2 alkoholiu sumirkytų tamponų pakuotė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
certolizumabas pegolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 1 ml užpildytame švirkšte yra 200 mg certolizumabo pegolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
2 vienkartiniai užpildyti švirkštai
2 alkoholiu sumirkyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Briuselis
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/09/544/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Cimzia 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 6 (3 pakuotės po 2 užpildytus švirkštus ir 2 alkoholiu sumirkytus tamponus)
(su mėlynuoju langeliu)**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
certolizumabas pegolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 1 ml užpildytame švirkšte yra 200 mg certolizumabo pegolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Sudėtinė pakuotė: 6 (3 x 2) vienkartiniai užpildyti švirkštai ir 6 (3 x 2) alkoholiu sumirkyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Briuselis

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/09/544/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cimzia 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 10 (5 pakuotės po 2 užpildytus švirkštus ir 2 alkoholiu sumirkytus tamponus)
(su mėlynuoju langeliu)**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
certolizumabas pegolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 1 ml užpildytame švirkšte yra 200 mg certolizumabo pegolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Sudėtinė pakuotė: 10 (5 x 2) vienkartinį užpildytų švirkštų ir 10 (5 x 2) alkoholiu sumirkytų tamponų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Briuselis

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/09/544/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cimzia 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

Tarpinė dėžutė sudėtinai pakuotei, kurioje yra 6 (po 2 užpildytus švirkštus ir 2 alkoholiu sumirkytus tamponus) (be mėlynojo langelio)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
certolizumabas pegolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 1 ml užpildytame švirkšte yra 200 mg certolizumabo pegolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
2 vienkartiniai užpildyti švirkštai
2 alkoholiu sumirkyti tamponai
Sudėtinės pakuotės sudedamųjų dalių pardavinėti atskirai negalima

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Briuselis

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/09/544/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cimzia 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

Tarpinė dėžutė sudėtei pakuotei, kurioje yra 10 (po 2 užpildytus švirkštus ir 2 alkoholiu sumirkytus tamponus) (be mėlynojo langelio)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
certolizumabas pegolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 1 ml užpildytame švirkšte yra 200 mg certolizumabo pegolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
2 vienkartiniai užpildyti švirkštai
2 alkoholiu sumirkyti tamponai
Sudėtinės pakuotės sudedamųjų dalių pardavinėti atskirai negalima

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Briuselis

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/09/544/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cimzia 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė kartoninė dėžutė (2 užpildytų švirkštų su adatų apsaugomis ir 2 alkoholiu sumirkytų tamponų pakuotė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
certolizumabas pegolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 1 ml užpildytame švirkšte yra 200 mg certolizumabo pegolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
2 vienkartiniai užpildyti švirkštai su adatų apsaugomis
2 alkoholiu sumirkyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik sveikatos priežiūros specialistams.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Briuselis

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/09/544/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cimzia 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

TEKSTAS ANT DĖKLIUKO APAČIOS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
certolizumabas pegolas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

UCB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė kartoninė dėžutė (2 užpildytų švirkštiklių ir 2 alkoholiu sumirkytų tamponų pakuotė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
certolizumabas pegolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 1 ml užpildytame švirkštiklyje yra 200 mg certolizumabo pegolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (*AutoClicks*)
2 vienkartiniai *AutoClicks* užpildyti švirkštikliai
2 alkoholiu sumirkyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Briuselis
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/09/544/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Cimzia 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Sudėtinė kartoninė pakuotė, kurioje yra 6 (3 pakuotės po 2 užpildytus švirkštikius ir 2 alkoholiu sumirkytus tamponus) (su mėlynuoju langeliu)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
certolizumabas pegolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 1 ml užpildytame švirkštiklyje yra 200 mg certolizumabo pegolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (*AutoClicks*)
Sudėtinė pakuotė: 6 (3 x 2) vienkartiniai *AutoClicks* užpildyti švirkštikliai ir 6 (3 x 2) alkoholiu sumirkyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Briuselis

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/09/544/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cimzia 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Sudėtinė kartoninė pakuotė, kurioje yra 10 (5 pakuotės po 2 užpildytus švirkštikius ir 2 alkoholiu sumirkytus tamponus) (su mėlynuoju langeliu)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
certolizumabas pegolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 1 ml užpildytame švirkštiklyje yra 200 mg certolizumabo pegolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (*AutoClicks*)
Sudėtinė pakuotė: 10 (5 x 2) vienkartinių *AutoClicks* užpildytų švirkštikių ir 10 (5 x 2) alkoholiu sumirkytų tamponų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Briuselis

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/09/544/007

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cimzia 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

Tarpinė dėžutė sudėtinai pakuotei, kurioje yra 6 (po 2 užpildytus švirkštikius ir 2 alkoholiu sumirkytus tamponus) (be mėlynojo langelio)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
certolizumabas pegolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 1 ml užpildytame švirkštiklyje yra 200 mg certolizumabo pegolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (*AutoClicks*)
2 vienkartiniai *AutoClicks* užpildyti švirkštikliai
2 alkoholiu sumirkyti tamponai
Sudėtinės pakuotės sudedamųjų dalių pardavinėti atskirai negalima

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Briuselis

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/09/544/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cimzia 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

Tarpinė dėžutė sudėtinai pakuotei, kurioje yra 10 (po 2 užpildytus švirkštikius ir 2 alkoholiu sumirkytus tamponus) (be mėlynojo langelio)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
certolizumabas pegolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 1 ml užpildytame švirkštiklyje yra 200 mg certolizumabo pegolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (*AutoClicks*)
2 vienkartiniai *AutoClicks* užpildyti švirkštikliai
2 alkoholiu sumirkyti tamponai
Sudėtinės pakuotės sudedamųjų dalių pardavinėti atskirai negalima

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Briuselis

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/09/544/007

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cimzia 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtinai.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtinai.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė kartoninė dėžutė (2 dozės skaičiuoklio užtaisų ir 2 alkoholiu sumirkytų tamponų pakuotė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise
certolizumabas pegolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 1 ml dozės skaičiuoklio užtaise yra 200 mg certolizumabo pegolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise
2 vienkartiniai dozės skaičiuoklio užtaisai
2 alkoholiu sumirkyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Dozės skaičiuoklio užtaisą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Briuselis

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/09/544/008

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cimzia 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**Sudėtinė kartoninė pakuotė, kurioje yra 6 (3 pakuotės po 2 dozės skaičiuoklio užtaisus ir 2 alkoholiu sumirkytus tamponus)
(su mėlynuoju langeliu)**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise
certolizumabas pegolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 1 ml dozės skaičiuoklio užtaise yra 200 mg certolizumabo pegolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise
Sudėtinė pakuotė: 6 (3 x 2) vienkartiniai dozės skaičiuoklio užtaisai ir 6 (3 x 2) alkoholiu sumirkyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Dozės skaičiuoklio užtaisą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Briuselis

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/09/544/009

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cimzia 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**Sudėtinė kartoninė pakuotė, kurioje yra 10 (5 pakuotės po 2 dozės skaičiuoklio užtaisus ir 2 alkoholiu sumirkytus tamponus)
(su mėlynuoju langeliu)**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise
certolizumabas pegolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 1 ml dozės skaičiuoklio užtaise yra 200 mg certolizumabo pegolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise
Sudėtinė pakuotė: 10 (5 x 2) vienkartinį dozės skaičiuoklio užtaisų ir 10 (5 x 2) alkoholiu sumirkytų tamponų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Dozės skaičiuoklio užtaisą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Briuselis

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/09/544/010

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cimzia 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

Tarpinė dėžutė sudėtinai pakuotei, kurioje yra 6 (po 2 dozės skaičiuoklio užtaisus ir 2 alkoholiu sumirkytus tamponus) (be mėlynojo langelio)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise
certolizumabas pegolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 1 ml dozės skaičiuoklio užtaise yra 200 mg certolizumabo pegolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise
2 vienkartiniai dozės skaičiuoklio užtaisai
2 alkoholiu sumirkyti tamponai
Sudėtinės pakuotės sudedamųjų dalių pardavinėti atskirai negalima

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Dozės skaičiuoklio užtaisą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Briuselis

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/09/544/009

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cimzia 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

Tarpinė dėžutė sudėtinai pakuotei, kurioje yra 10 (po 2 dozės skaičiuoklio užtaisus ir 2 alkoholiu sumirkytus tamponus) (be mėlynojo langelio)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise
certolizumabas pegolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 1 ml dozės skaičiuoklio užtaise yra 200 mg certolizumabo pegolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise
2 vienkartiniai dozės skaičiuoklio užtaisai
2 alkoholiu sumirkyti tamponai
Sudėtinės pakuotės sudedamųjų dalių pardavinėti atskirai negalima

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Dozės skaičiuoklio užtaisą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Briuselis

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/09/544/010

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cimzia 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**ŠVIRKŠTO/ŠVIRKŠTIKLIO/DOZĖS SKAIČIUOKLIO UŽTAISO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Cimzia 200 mg injekcija
certolizumabas pegolas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte certolizumabas pegolas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Cimzia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Cimzia
3. Kaip vartoti Cimzia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Cimzia
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Gydytojas Jums duos paciento priminimo kortelę. Šioje kortelėje yra svarbi informacija apie saugų vaisto vartojimą, kurią Jūs turite žinoti prieš vartodami Cimzia ir gydymo Cimzia metu. Turėkite šią paciento priminimo kortelę su savimi.

1. Kas yra Cimzia ir kam jis vartojamas

Cimzia veiklioji medžiaga yra certolizumabas pegolas, žmogaus antikūno fragmentas. Antikūnai yra baltymai, kurie specifiskai atpažįsta ir sujungia kitus baltymus. Cimzia sujungia specifinį baltymą, vadinamą naviko nekrozės faktoriumi alfa (NNFα). Tuo būdu Cimzia blokuoja šį NNFα ir tai sušvelnina uždegimines ligas, tokias kaip reumatoidinis artritas, ašinis spondiloartritis, psoriazinis artritas ir psoriazė. Vaistai, kurie jungiasi su NNFα, taip pat yra vadinami NNF blokatoriais.

Cimzia vartojamas suaugusiesiems nuo šių uždegiminių ligų:

- **reumatoidinio artrito,**
- **ašinio spondiloartrito** (įskaitant ankilozinį spondilitą ir ašinį spondiloartritą be radiografinių ankilozinio spondilito požymių),
- **psoriazinio artrito**
- **plokštelinės psoriazės.**

Reumatoidinis artritas

Cimzia vartojamas reumatoidinio artrito gydymui. Reumatoidinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga. Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ir sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, Jums iš pradžių gali būti skiriama kito vaisto, paprastai metotreksato. Jeigu atsakas gydant šiuo vaistu būtų nepakankamai geras, reumatoidinio artrito gydymui Jums Cimzia bus skiriama kartu su metotreksatu. Jei gydytojas nuspręs, kad metotreksatas yra netinkamas, Cimzia gali būti paskirtas vienas.

Cimzia kartu su metotreksatu taip pat gali būti vartojamas sunkaus, aktyvaus ir progresuojančio reumatoidinio artrito gydymui, kuris iki tol dar nebuvo gydytas metotreksatu ar kitais vaistais.

Cimzia, kurį Jūs vartosite kartu su metotreksatu, yra skiriamas, kad:

- palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus,
- sulėtintų ligos sukeltą sąnarių kremzlės ir kaulo struktūrinį pakenkimą,
- pagerintų Jūsų fizinę funkciją ir galėjimą atlikti kasdieninius darbus.

Ankilozinis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiografinių ankilozinio spondilito požymių
Cimzia vartojamas sunkaus aktyvaus ankilozinio spondilito ir ašinio spondiloartrito be radiografinių ankilozinio spondilito požymių (kartais vadinamo ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių) gydymui. Šios ligos yra uždegiminės stuburo ligos. Jeigu sergate ankiloziniu spondilitu arba ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių, Jums iš pradžių bus skiriama kitų vaistų. Jeigu atsakas gydant tais vaistais būtų nepakankamai geras, Jums Cimzia gali būti skiriamas, kad:

- palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus,
- pagerintų Jūsų fizinę funkciją ir galėjimą atlikti kasdieninius darbus.

Psoriazinis artritas

Cimzia vartojamas psoriazinio artrito gydymui. Psoriazinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga, dažniausiai lydimą žvynelinės. Jeigu Jums yra aktyvus psoriazinis artritas, Jums iš pradžių bus skiriama kitų vaistų, paprastai metotreksato. Jeigu atsakas gydant tais vaistais būtų nepakankamai geras, Jums Cimzia bus skiriamas kartu su metotreksatu, kad:

- palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus,
- pagerintų Jūsų fizinę funkciją ir galėjimą atlikti kasdieninius darbus.

Jei gydytojas nuspręs, kad metotreksatas yra netinkamas, Cimzia gali būti paskirtas vienas.

Plokštelinė psoriazė

Cimzia vartojamas vidutinio sunkumo ir sunkiai plokštelinei psoriazei gydyti. Plokštelinė psoriazė – tai uždegiminė odos liga, kuri taip pat gali paveikti galvos odą ir nagus.

Cimzia vartojamas odos uždegimui ir kitiems Jūsų ligos požymiams bei simptomams švelninti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Cimzia

Cimzia vartoti DRAUDŽIAMA:

- jeigu yra **ALERGIJA** (padidėjęs jautrumas) certolizumabui pegolui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums yra sunki infekcinė liga, įskaitant aktyvią **TUBERKULIOZĖS (TB)** formą;
- jeigu sergate vidutinio sunkumo ar sunkiu **ŠIRDIES NEPAKANKAMUMU**. Pasakykite gydytojui, jei sirgote ar sergate sunkia širdies liga.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasakykite savo gydytojui prieš pradėdami gydytis Cimzia, jei tai, kas išvardyta tinka Jums:

Alerginės reakcijos

- Jei Jums pasireiškia **ALERGINĖS REAKCIJOS**, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigulys, patinimai ar bėrimas, nutraukite Cimzia vartojimą ir **NEDELSAMI** kreipkitės į gydytoją. Kai kurios iš šių reakcijų gali pasireikšti po pirmojo Cimzia pavartojimo.
- Jei Jums kada nors buvo pasireiškusi alerginė reakcija į lateksą.

Infekcijos

- Jeigu Jūs sirgote **PASIKARTOJANČIOMIS** ar **OPORTUNISTINĖMIS INFEKCIJOMIS** ar buvo kitos būklės, kurios padidina infekcijų pavojų (pvz., gydymas imunosupresantais, vaistais, kurie mažina pajėgumą kovoti su infekcija).
- Jeigu sergate infekcine liga arba jei Jums atsiranda infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, opos, nuovargis ar dantų ligos. Gydymo Cimzia metu Jūs galite greičiau susirgti infekcine liga, įskaitant sunkią arba retais atvejais net gyvybei pavojingą ligą.
- Gydant Cimzia pasitaikė susirgimų **TUBERKULIOZE (TB)**. Jūsų gydytojas, prieš pradėdamas gydyti Cimzia, patikrins, ar neturite tuberkuliozės požymių. Bus kruopščiai surinkta anamnezė, atlikta krūtinės ląstos rentgenoskopija ir tuberkulino mėginys. Šių mėginių atlikimas turi būti įrašytas į Jūsų paciento priminimo kortelę. Jeigu diagnozuota latentinė (neaktyvi) tuberkuliozė, Jums gali prireikti paskirti atitinkamus vaistus nuo tuberkuliozės, prieš pradėdami gydytis Cimzia. Retais atvejais tuberkuliozė gali išsivystyti gydymo metu, net jeigu Jums buvo skirtas profilaktinis gydymas nuo tuberkuliozės. Labai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jeigu kada

nors sirgote tuberkulioze ar turėjote artimą kontaktą su sergančiuoju tuberkulioze. Jeigu gydymo Cimzia metu atsiranda tuberkuliozės simptomų (nuolatinis kosulys, svorio kritimas, vangumas, nedidelė temperatūra) ar susergate kita infekcija, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui.

- Jeigu esate nešiotojas ar Jums yra pavojus susirgti aktyviu **VIRUSINIU HEPATITU B**, Cimzia gali suaktyvinti hepatito B virusą (HBV) žmonėms, kurie yra šio viruso nešiotojai. Jei taip atsitinka, turite nutraukti Cimzia vartojimą. Prieš pradėdant gydymą Cimzia, gydytojas turi ištirti Jus dėl HBV infekcijos.

Širdies nepakankamumas

- Jei sergate lengvu **ŠIRDIES NEPAKANKAMUMU** ir gydotės Cimzia, gydytojas turi atidžiai stebėti Jūsų širdies būklę. Svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jei sergate ar sirgote sunkia širdies liga. Jei Jums pasireiškia naujų širdies nepakankamumo požymių ar sustiprėja esami simptomai (pvz., dusulys ar kojų patinimas), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Gydytojas nuspręs, ar reikia nutraukti gydymą Cimzia.

Vėžys

- Nedažnai, bet gauta pranešimų apie susirgimus tam tikromis **VĖŽIO** formomis, gydant Cimzia ar kitais NNF blokatoriais. Ilgai sergantiems reumatoidiniu artritu yra didesnis pavojus susirgti limfinės sistemos vėžiu, vadinamu limfoma. Jeigu Jūs vartojate Cimzia, Jums gali padidėti pavojus susirgti limfoma arba kitu vėžiu. Be to, nustatyti nedažni odos vėžio (ne melanomos) atvejai pacientams, gydomiems Cimzia. Jeigu gydymo Cimzia metu atsiranda naujų odos pažeidimų ar pakinta jau esamų išvaizda, pasakykite savo gydytojui.
- Buvo pranešta apie vėžio, įskaitant reto tipo, kai kuriais atvejais mirtinų, atvejus vaikams ir paaugliams, vartojusiems NNF blokatorius (žiūrėkite toliau „Vaikams ir paaugliams“).

Kiti sutrikimai

- Gydant Cimzia gali padidėti pavojus susirgti vėžiu pacientams, sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) ar dideliems rūkaliams. Jeigu Jūs sergate LOPL ar esate didelis rūkalius, pasitarkite su gydytoju ar gydymas NNF blokatoriais Jums tinkamas.
- Jei sergate nervų sistemos ligomis, pvz., išsėtine skleroze, gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Cimzia.
- Kai kurių pacientų organizme gali nebesigaminti pakankamai kraujo ląstelių, padedančių kovoti su infekcija ar stabdyti kraujavimą. Jeigu Jums pasireiškia karščiavimas, kuris nepraeina, lengvai atsiranda kraujosruvų ar pradeda kraujuoti, jei atrodo labai išblyškęs, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Gydytojas nuspręs, ar reikia nutraukti gydymą Cimzia.
- Nedažnai, bet gali pasireikšti ligos, vadinamos raudonąja vilklige, simptomai (pvz., nuolatinis bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ir nuovargis). Jei Jums pasireiškia tokie simptomai, kreipkitės į gydytoją. Gydytojas nuspręs, ar reikia nutraukti gydymą Cimzia.

Skiepai

- Pasakykite gydytojui jei esate pasiskiepijęs ar ketinate skiepytis. Vartojant Cimzia, negalima skiepytis tam tikromis (gyvosiomis) vakcinomis.
- Skiepijimas kai kuriomis vakcinomis gali sukelti infekcines ligas. Jei nėštumo metu vartojote Cimzia, infekcinių ligų pavojus Jūsų kūdikiui gali būti padidėjęs maždaug 5 mėnesius po paskutinės nėštumo metu suvartotos dozės. Būtinai pasakykite kūdikio gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad vartojate Cimzia, ir jie nuspręs, kada Jūsų kūdikį galima skiepyti kokia nors vakcina.

Operacijos ar dantų procedūros

- Pasakykite gydytojui jei Jus ruošiamasi operuoti ar ketinate atlikti dantų procedūras. Pasakykite savo chirurgui ar dantų gydytojui, kad vartojate Cimzia ir parodykite jiems savo paciento priminimo kortelę.

Vaikams ir paaugliams

Cimzia nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų.

Kiti vaistai ir Cimzia

NEGALIMA vartoti Cimzia, jei vartojate žemiau išvardintus vaistus reumatoidiniam artritui gydyti:

- anakinros
- abatacepto

Jeigu Jums kyla klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Cimzia galima vartoti kartu su:

- metotreksatu,
- kortikosteroidais ar
- skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Cimzia galima vartoti nėštumo metu tik esant būtinybei. Jeigu esate vaisinga moteris, aptarkite su gydytoju tinkamos kontracepcijos poreikį Jums vartojant Cimzia. Moterims planuojančioms pastoti galima apsvarstyti vartoti kontracepciją 5 mėnesius po paskutinės Cimzia dozės.

Jei Jūs vartojote Cimzia nėštumo metu Jūsų kūdikiui gali būti padidėjęs pavojus susirgti infekcine liga. Prieš skiepijant Jūsų kūdikį kokia nors vakcina, būtinai pasakykite gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams apie tai, kad vartojate Cimzia (daugiau informacijos rasite skyriuje „Skiepai“).

Cimzia gali būti vartojamas žindymo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Cimzia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pavartojus Cimzia gali pasireikšti svaigulys (įskaitant kambario sukimosi pojūtį, neryškų matymą, nuovargį).

Cimzia sudėtyje yra natrio acetato ir natrio chlorido

400 mg šio vaisto sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Cimzia

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Reumatoidinis artritas

- Pradinė dozė suaugusiems, sergantiems reumatoidiniu artritu, yra 400 mg, vartojama 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis.
- Po to vartojama palaikomoji 200 mg dozė kas 2 savaites. Jeigu atsakas į gydymą vaistu pasireiškė, Jūsų gydytojas gali paskirti alternatyvią palaikomąją 400 mg dozę kas 4 savaites.
- Vartojant Cimzia kartu tęsiamas gydymas metotreksatu. Jei gydytojas nuspręs, kad metotreksato vartoti nereikia, Cimzia gali būti vartojamas vienas.

Ašinis spondiloartritas

- Pradinė dozė suaugusiems, sergantiems ašiniu spondiloartritu, yra 400 mg, vartojama 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis.
- Po to vartojama palaikomoji 200 mg dozė kas 2 savaites (nuo 6 savaitės) arba 400 mg dozė kas 4 savaites (nuo 8 savaitės), kaip nurodė Jūsų gydytojas. Jeigu vartojote Cimzia bent 1 metus ir organizmas teigiamai reagavo į vaistą, Jūsų gydytojas gali skirti sumažintą palaikomąją 200 mg kas 4 savaites dozę.

Psoriazinis artritas

- Pradinė dozė suaugusiems, sergantiems psoriaziniu artritu, yra 400 mg, vartojama 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis.
- Po to vartojama palaikomoji 200 mg dozė kas 2 savaites. Jeigu atsakas į gydymą vaistu pasireiškė, Jūsų gydytojas gali paskirti alternatyvią palaikomąją 400 mg dozę kas 4 savaites.
- Vartojant Cimzia kartu tęsiamas gydymas metotreksatu. Jei gydytojas nuspręs, kad metotreksato vartoti nereikia, Cimzia gali būti vartojamas vienas.

Plokštelinė psoriazė

- Pradinė dozė plokšteline psoriaze sergantiems suaugusiems yra 400 mg kas 2 savaites (vartojama 0, 2 ir 4 savaitėmis).
- Po to vartojama palaikomoji 200 mg dozė kas 2 savaites arba 400 mg dozė kas 2 savaites, kaip nurodyta Jūsų gydytojo.

Kaip vartoti Cimzia

Paprastai Cimzia suleidžiamas gydytojo ar sveikatos priežiūros specialisto. Cimzia suleidžiamas po oda (leisti po oda, santrumpa: s.c.) viena (200 mg dozė) ar dviem (400 mg dozė) injekcijomis. Paprastai vaistas leidžiamas šlaunies ar pilvo srityje. Negalima leisti į vietas, kuriose oda paraudusi, sumušta arba kieta.

Cimzia susileidimo nurodymai

Atitinkamai Jus apmokęs gydytojas gali leisti Jums patiems susileisti Cimzia. Instrukcijas, kaip susileisti Cimzia, skaitykite šio lapelio pabaigoje.

Jeigu gydytojas leido Jums leisti vaistą savarankiškai, turėtumėte su juo susisiekti prieš toliau leisdami patys:

- praėjus 12 savaičių, jeigu sergate reumatoidiniu artritu, ašiniu spondiloartritu arba psoriaziniu artritu, arba
- praėjus 16 savaičių, jeigu sergate plokšteline psoriaze.

Tai reikalinga tam, kad gydytojas galėtų nustatyti, ar Cimzia Jums veiksminga ir ar reikia kokio nors kito gydymo.

Ką daryti pavartojus per didelę Cimzia dozę?

Jei gydytojas leido Jums patiems susileisti Cimzia ir Jūs atsitiktinai susileidote vaisto daugiau, nei paskirta, pasakykite apie tai gydytojui. Visada su savimi turėkite paciento priminimo kortelę ir Cimzia pakuotę, net ir tuščią.

Pamiršus pavartoti Cimzia

Jei gydytojas leido Jums patiems susileisti Cimzia ir Jūs pamiršote susileisti vaisto, kitą dozę susileiskite, kai tik prisiminsite. Kitą dozę susileiskite, kaip buvote pamokyti. Tada pasikalbėkite su gydytoju ir tolesnes dozes leiskitės pagal nurodymus.

Nustojus vartoti Cimzia

Nenutraukite gydymo Cimzia, pirmiau nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

NEDELSAMI pasakykite gydytojui, jei pastebėjote bet kurį iš toliau išvardytų šalutinių reiškinių:

- sunkų bėrimą, dilgėlinę ar kitus alerginės reakcijos požymius (urtikarija);
- patinusį veidą, plaštakas, pėdas (angioedema);
- sunkumą alsuojant ir ryjant (daugybė priežasčių šiems simptomams);

- dusulį po fizinės įtampos ar gulint arba pėdų patinimą (širdies nepakankamumas);
- kraujodaros sutrikimo požymius, pvz., nuolatinį karščiavimą, kraujosruvas, kraujavimą, odos blyškumą (pancitopenija, anemija, trombocitų skaičiaus sumažėjimas, baltųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas);
- sunkius odos bėrimus. Jie gali pasireikšti kaip rausvos taikinio formos dėmelės ar apskriti ploteliai, dažnai su centre esančia pūslele, atsirandantys ant liemens, odos lupimasis, opos burnoje, ryklėje, nosyje, lytiniuose organuose ir akyse; prieš tai gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (Stivenso-Džonsono sindromas).

KIEK GALIMA GREIČIAU pasakykite gydytojui, jei pastebėjote bet kurį iš toliau išvardytų šalutinių reiškinių:

- infekcijos požymius, pvz., karščiavimą, negalavimą, opas, dantų ligas, deginimą šlapinantis;
- silpnumą ar nuovargį;
- kosulį;
- spengimą ausyse;
- nutirpimą;
- dvejinimąsi akyse;
- silpnumą rankose ar kojose;
- guzus ar negyjančias opas.

Anksčiau aprašyti simptomai gali būti dėl Cimzia šalutinio poveikio, kuris išvardytas toliau:

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- bakterinės infekcijos bet kurioje vietoje (supūliavimai);
- virusinės infekcijos (įskaitant paprastąją pūslelinę, juosiančiąją pūslelinę ir gripą);
- karščiavimas;
- aukštas kraujospūdis;
- bėrimas ar niežėjimas;
- galvos skausmas (įskaitant migreną);
- jutimo sutrikimai, pvz., tirpimas, dilgčiojimas, deginimo jausmas;
- silpnumas ir bendra bloga savijauta;
- skausmas;
- kraujo sistemos sutrikimai;
- kepenų negalavimai;
- reakcijos injekcijos vietoje;
- pykinimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- alerginės būklės, įskaitant alerginį rinitą ir alergines reakcijas į vaistą (įskaitant anafilaksinį šoką);
- antikūnai nukreipti prieš sveikus audinius;
- kraujo ir limfinės sistemos vėžiai, tokie kaip limfoma ir leukemija;
- pilnavidurių organų vėžiai;
- odos vėžiai, priešvėžiniai odos pažeidimai;
- gerybiniai (nepiktybiniai) augliai ir cistos (įskaitant odos);
- širdies negalavimai, įskaitant širdies raumens silpnumą, širdies nepakankamumą, miokardo infarktą, diskomfortą ar spaudimą krūtinėje, širdies ritmo sutrikimus, įskaitant nereguliarų širdies plakimą;
- edema (veido ar kojų patinimas);
- raudonosios vilkligės (imuninės sistemos/jungiamojo audinio ligos) simptomai (sąnarių skausmas, odos bėrimas, padidėjęs jautrumas šviesai ir karščiavimas);
- kraujagyslių uždegimas;
- sepsis (sunki infekcija, dėl kurios gali atsirasti organų nepakankamumas, šokas ar ištikti mirtis);
- tuberkuliozė;
- grybelinės infekcijos (atsiranda, kai sumažėja pajėgumas kovoti su infekcija);

- kvėpavimo organų sutrikimai ir uždegimas (įskaitant astmą, dusulį, kosulį, sinusų užgulimą, pleuritą ar apsunkintą kvėpavimą);
- pilvo negalavimai, įskaitant skysčių rinkimąsi pilvo ertmėje, opas (įskaitant burnos opas), perforaciją, pilvo pūtimą, rėmenį, skrandžio sutrikimą, burnos džiūvimą;
- tulžies negalavimai;
- raumenų negalavimai, įskaitant padidėjusį raumenų fermentų aktyvumą;
- įvairių druskų kiekio kraujyje pokyčiai;
- cholesterolio ir riebalų kraujyje pokyčiai;
- kraujo krešuliai venose ar plaučiuose;
- kraujavimas ar kraujosruvos;
- kraujo ląstelių skaičiaus pokyčiai, įskaitant mažą raudonųjų kraujo kūnelių skaičių (anemija), mažą ar padidėjusį trombocitų skaičių;
- limfmazgių patinimas;
- į gripą panašūs simptomai, šalčio krėtimas, pakitęs temperatūros pojūtis, naktinis prakaitavimas, veido paraudimas;
- nerimas ir nuotaikos sutrikimai, pvz., depresija, apetito sutrikimas, svorio pokyčiai;
- spengimas ausyse;
- svaigimas (*vertigo*);
- silpnumo jausmas, įskaitant sąmonės praradimą;
- galūnių nervų sutrikimai, įskaitant tirpimą, badymą, deginimo pojūtį, svaigulį, tremorą;
- odos pažeidimai, pvz., naujai prasidėjusi žvynelinė ar jos pablogėjimas, odos uždegimas (pvz., egzema), prakaito liaukų sutrikimai, opos, padidėjęs jautrumas šviesai, aknė, nuplikimas, odos spalvos pokyčiai, nagų susiskaidymas, odos sausumas ir sužeidimai;
- pablogėjęs gijimas;
- inkstų ir šlapimo takų negalavimai, įskaitant inkstų funkcijos sutrikimą, kraują šlapime ir šlapinimosi sutrikimus;
- mėnesinių ciklo sutrikimai, įskaitant kraujavimo nebuvimą ar smarkų bei nereguliarų kraujavimą;
- krūtų sutrikimai;
- akių ir akies voko uždegimas, matymo sutrikimai, ašarojimo sutrikimai;
- kai kurių kraujo rodiklių padidėjimas (šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas);
- pailgėjęs krešėjimo laikas.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- virškinimo trakto vėžys, melanoma;
- plaučių uždegimas (intersticinė plaučių liga, pneumonitas);
- insultas, kraujagyslių užsikimšimas (arteriosklerozė), prasta kraujo apytaka, kuri sukelia kojų ir rankų pirštų tirpimą bei pabalimą (Reino fenomenas), odos spalvos pokyčiai odos marmuruotumas, mažos venos, esančios šalia odos paviršiaus gali tapti matomos;
- širdiplėvės uždegimas;
- širdies aritmija;
- padidėjusi blužnis;
- padidėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius;
- morfologiniai baltųjų kraujo ląstelių pokyčiai;
- akmenų susidarymas tulžies pūslelėje;
- inkstų funkcijos sutrikimas (įskaitant nefritą);
- imuninės sistemos sutrikimai, pvz., sarkoidozė (išbėrimas, sąnarių skausmas, karščiavimas), seruminė liga, riebalinio audinio uždegimas, angioneurotinė edema (lūpų, veido, gerklės patinimas);
- skydliaukės sutrikimai (gūžys, nuovargis, svorio netekimas);
- padidėjęs geležies kiekis organizme;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis;
- mėginimas nusižudyti, kliesdesiai, psichikos sutrikimai;
- klausos, regos ar veido nervų uždegimas, sutrikusi koordinacija ar pusiausvyra;
- padidėjęs virškinimo trakto judrumas;

- fistulė (kanalas, jungiantis vieną organą su kitu) (bet kurios vietos);
- burnos sutrikimai, įskaitant skausmą ryjant;
- odos lupimasis, pūslių ant odos, plaukų struktūros pokyčiai;
- lytinės funkcijos sutrikimai;
- traukuliai;
- būklės, vadinamos dermatomiozitu (pasireiškiančios kaip odos bėrimas, stebimas kartu su raumenų silpnumu), pasunkėjimas;
- Stivenso-Džonsono sindromas (sunki odos būklė, kurios ankstyvieji požymiai yra bendras negalavimas, karščiavimas, galvos skausmas ir bėrimas);
- uždegiminis odos bėrimas (daugiaformė eritema).
- lichenoidinės reakcijos (niežintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje)

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- išsėtinė sklerozė*;
- *Guillan-Barre* sindromas*;
- Merkelio ląstelių karcinoma (tam tikro tipo odos vėžys)*.
- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia violetiniais odos pažeidimais.

*Šie reiškiniai buvo susiję su šios klasės vaistų vartojimu, bet paplitimo dažnis, vartojant Cimzia, nežinomas.

Kitas šalutinis poveikis

Cimzia gydant kitas ligas, pastebėtas toks nedažnas šalutinis poveikis:

- skrandžio ir žarnų stenoze (virškinimo trakto dalies susiaurėjimas);
- virškinimo trakto obstrukcija (virškinimo trakto užsikimšimas);
- bendros fizinės sveikatos būklės pablogėjimas;
- savaiminis persileidimas;
- azoospermija (nesigamina sėkla).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Cimzia

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir švirkšto po „Tinka iki“ ar „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Užpildyti švirkštai gali būti laikomi kambario temperatūroje (iki 25 °C) vieną iki 10 dienų laikotarpį, apsaugant nuo šviesos. Šiam laikotarpiui pasibaigus užpildytus švirkštus **būtina panaudoti arba išmesti**.

Nevartokite šio vaisto, jeigu tirpalo spalva pakitusi, jis yra drumstas arba jame matosi priemaišų dalelių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Cimzia sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra certolizumabas pegolas. Kiekviename 1 ml užpildytame švirkšte yra 200 mg certolizumabo pegolo.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio acetatas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyriuje „Cimzia sudėtyje yra natrio acetato ir natrio chlorido“).

Cimzia išvaizda ir kiekis pakuotėje

Cimzia tiekiamas injekcinio tirpalo pavidalu paruoštame vartoti užpildytame švirkšte. Tirpalas yra skaidrus ar opalescuojantis, bespalvis arba geltonas.

Vienoje Cimzia pakuotėje yra:

- du tirpalu užpildyti švirkštai ir
- du alkoholiu sumirkyti tamponai (skirti nuvalyti injekcijos vietai).

Gali būti 2 užpildytų švirkštų ir 2 alkoholiu sumirkytų tamponų pakuotės ir sudėtinės pakuotės, kuriose yra 6 (3 pakuotės po 2) užpildyti švirkštai ir 6 (3 pakuotės po 2) alkoholiu sumirkyti tamponai ir sudėtinės pakuotės, kuriose yra 10 (5 pakuotės po 2) užpildytų švirkštų ir 10 (5 pakuotės po 2) alkoholiu sumirkytų tamponų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Briuselis
Belgija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM/mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUKCIJOS, KAIP VARTOTI CIMZIA INJEKCIJĄ NAUDOJANT UŽPILDYTĄ ŠVIRKŠTĄ

Atitinkamai apmokyti Jūs injekciją galite atlikti patys arba vaistą gali suleisti kitas asmuo, pvz., šeimos narys ar draugas. Toliau paaiškinama, kaip suleisti Cimzia. Atidžiai perskaitykite instrukcijas ir viską atlikite iš eilės, kaip nurodyta. Kaip patiems susileisti vaisto, Jus apmokys gydytojas ar sveikatos priežiūros specialistas. Nemėginkite susileisti vaisto, kol nebūssite tikras, kad supratote, kaip pasiruošti ir atlikti injekciją.

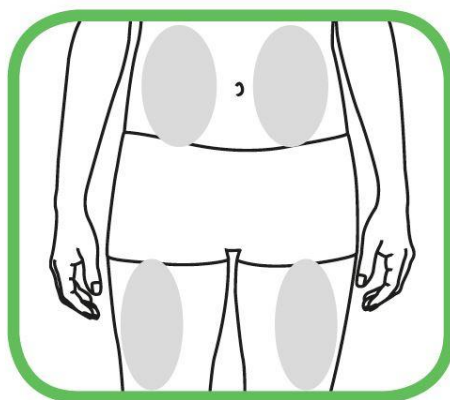
Švirkšte negalima maišyti kitų vaistų.

1. Pasiruošimas

- Išimkite Cimzia pakuotę iš šaldytuvo.
 - Jei nėra sandariklio ar jis sulaužytas – nevartokite ir kreipkitės į vaistininką.
- Išimkite iš Cimzia pakuotės ir padėkite ant švaraus plokščio paviršiaus šiuos daiktus:
 - vieną arba du užpildytą švirkštą (-us), priklausomai nuo paskirtos dozės;
 - vieną arba du alkoholiu sumirkytą tamponą (-us).
- Patikrinkite tinkamumo laiką ant švirkšto ir pakuotės. Ant švirkšto ir pakuotės po užrašais „Tinka iki“ ar „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Cimzia vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Palaikykite užpildytą švirkštą, kol jis pasieks kambario temperatūrą. Tai užtruks 30 minučių. Tai padės sumažinti diskomfortą injekcijos metu.
 - Nebandykite sušildyti užpildyto švirkšto – tegul jis sušyla pats.
- Nenuimkite adatos dangtelio, kol nebūssite pasiruošę leisti vaisto.
- Gerai nusiplaukite rankas.

2. Injekcijos vietos parinkimas ir paruošimas

- Parinkite vietą injekcijai ant šlaunies ar pilvo.



- Kiekvieną injekciją reikia atlikti kitoje vietoje.
 - Negalima leisti vaisto ten, kur oda paraudusi, yra mėlynė ar sukietėjimas.
 - Nuvalykite injekcijos vietą tamponu, sumirkytu alkoholiu, sukamuoju judesiu, pradėdami nuo centro link išorės.
 - Daugiau nelieskite nuvalytos vietos.

3. Vaisto suleidimas

- Nekratykite švirkšto.



Patikrinkite vaistą švirkšte.

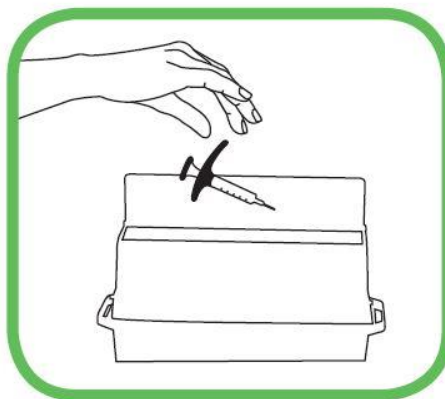
- Nevartokite jeigu tirpalo spalva pakitusi, jis yra drumstas arba jame galite pamatyti dalelių.
- Galite pamatyti oro burbuliukų. Tai yra normalu. Tirpalo suleidimas po oda kartu su jame esančiais oro burbuliukais yra nekenksmingas.
- Nuimkite dangtelį nuo adatos, stengdamiesi jos nepaliesti ir ja nelieskite nieko. Nesulenkite adatos.
- Nuėmus dangtelį suleiskite per 5 minutes.
- Viena ranka švelniai suimkite odą nuvalytoje vietoje ir tvirtai laikykite.



- Kitoje rankoje laikykite švirkštą, nukreiptą link odos 45 laipsnių kampu.
- Greitu staigiu judesiu įdurkite visą adatą į odą.
- Pastumkite stūmoklį. Suleiskite tirpalą maždaug per 10 sekundžių.
- Suleidę vaistus atsargiai ištraukite adatą tuo pačiu kampu, kaip ir buvote ją įdūrę.
- Atleiskite odos raukšlę.
- Prispauskite marlės gabalėlį prie injekcijos vietos ir palaikykite keletą sekundžių:
 - Netrinkite injekcijos vietos.
 - Jei reikia, injekcijos vietą galite užklijuoti lipniu tvarsčiu.

4. Po naudojimo

- Negalima pakartotinai naudoti švirkšto ar vėl uždengti adatos.
- Atlikę injekciją, tuoj pat išmeskite panaudotą švirkštą (-us) į specialią talpyklę, kaip Jums nurodė gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas.



- Laikykite talpyklę vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
 - Jeigu jums reikia suleisti antrą injekciją, kaip nurodė Jūsų gydytojas, kartokite injekcijos atlikimo procesą pradedant nuo 2 žingsnio.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Užpildytas švirkštas su adatos apsauga
certolizumabas pegolas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Cimzia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Cimzia
3. Kaip vartoti Cimzia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Cimzia
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Gydytojas Jums duos paciento priminimo kortelę. Šioje kortelėje yra svarbi informacija apie saugų vaisto vartojimą, kurią Jūs turite žinoti prieš vartodami Cimzia ir gydymo Cimzia metu. Turėkite šią paciento priminimo kortelę su savimi.

1. Kas yra Cimzia ir kam jis vartojamas

Cimzia veiklioji medžiaga yra certolizumabas pegolas, žmogaus antikūno fragmentas. Antikūnai yra baltymai, kurie specifiskai atpažįsta ir sujungia kitus baltymus. Cimzia sujungia specifinį baltymą, vadinamą naviko nekrozės faktoriumi alfa (TNF α). Tuo būdu Cimzia blokuoja šį TNF α ir tai sušvelnina uždegimines ligas, tokias kaip reumatoidinis artritas, ašinis spondiloartritas, psoriazinis artritas ir psoriazė. Vaistai, kurie jungiasi su TNF α , taip pat yra vadinami TNF blokatoriais.

Cimzia vartojamas suaugusiems nuo šių uždegiminių ligų:

- **reumatoidinio artrito,**
- **ašinio spondiloartrito** (įskaitant ankilozinį spondilitą ir ašinį spondiloartritą be radiografinių ankilozinio spondilito požymių),
- **psoriazinio artrito**

plokštelinės psoriazės. Reumatoidinis artritas

Cimzia vartojamas reumatoidinio artrito gydymui. Reumatoidinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga. Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ir sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, Jums iš pradžių gali būti skiriama kito vaisto, paprastai metotreksato. Jeigu atsakas gydant šiuo vaistu būtų nepakankamai geras, reumatoidinio artrito gydymui Jums Cimzia bus skiriama kartu su metotreksatu. Jei gydytojas nuspręs, kad metotreksatas yra netinkamas, Cimzia gali būti paskirtas vienas.

Cimzia kartu su metotreksatu taip pat gali būti vartojamas sunkaus, aktyvaus ir progresuojančio reumatoidinio artrito gydymui, kuris iki tol dar nebuvo gydytas metotreksatu ar kitais vaistais.

Cimzia, kurį Jūs vartosite kartu su metotreksatu, yra skiriamas, kad:

- palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus,
- sulėtintų ligos sukeltą sąnarių kremzlės ir kaulo struktūrinį pakenkimą,
- pagerintų Jūsų fizinę funkciją ir galėjimą atlikti kasdieninius darbus.

Ankilozinis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiografinių ankilozinio spondilito požymių
Cimzia vartojamas sunkaus aktyvaus ankilozinio spondilito ir ašinio spondiloartrito be radiografinių ankilozinio spondilito požymių (kartais vadinamo ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių) gydymui. Šios ligos yra uždegiminės stuburo ligos. Jeigu sergate ankiloziniu spondilitu arba ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių, Jums iš pradžių bus skiriama kitų vaistų. Jeigu atsakas gydant tais vaistais būtų nepakankamai geras, Jums Cimzia gali būti skiriamas, kad:

- palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus,
- pagerintų Jūsų fizinę funkciją ir galėjimą atlikti kasdieninius darbus.

Psoriazinis artritas

Cimzia vartojamas psoriazinio artrito gydymui. Psoriazinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga, dažniausiai lydimą žvynelinės. Jeigu Jums yra aktyvus psoriazinis artritas, Jums iš pradžių bus skiriama kito vaisto, paprastai metotreksato. Jeigu atsakas gydant šiuo vaistu būtų nepakankamai geras, Jums Cimzia bus skiriamas kartu su metotreksatu, kad:

- palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus,
- pagerintų Jūsų fizinę funkciją ir galėjimą atlikti kasdieninius darbus.

Jei gydytojas nuspręs, kad metotreksato yra netinkamas, Cimzia gali būti paskirtas vienas.

Plokštelinė psoriazė

Cimzia vartojamas vidutinio sunkumo ir sunkiai plokštelinei psoriazei gydyti. Plokštelinė psoriazė – tai uždegiminė odos liga, kuri taip pat gali paveikti galvos odą ir nagus.

Cimzia vartojamas odos uždegimui ir Jūsų kitiems ligos požymiams bei simptomams švelninti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Cimzia

Cimzia vartoti DRAUDŽIAMA:

- jeigu yra **ALERGIJA** (padidėjęs jautrumas) certolizumabui pegolui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums yra sunki infekcinė liga, įskaitant aktyvią **TUBERKULIOZĖS (TB)** formą;
- jeigu sergate vidutinio sunkumo ar sunkiu **ŠIRDIES NEPAKANKAMUMU**. Pasakykite gydytojui, jei sirgote ar sergate sunkia širdies liga.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasakykite savo gydytojui prieš pradėdami gydytis Cimzia, jei tai, kas išvardyta tinka Jums:

Alerginės reakcijos

- Jei Jums pasireiškia **ALERGINĖS REAKCIJOS**, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigulys, patinimai ar bėrimas, nutraukite Cimzia vartojimą ir **NEDELSAMI** kreipkitės į gydytoją. Kai kurios iš šių reakcijų gali pasireikšti po pirmojo Cimzia pavartojimo.
- Jei Jums kada nors buvo pasireiškusi alerginė reakcija į lateksą.

Infekcijos

- Jeigu Jūs sirgote **PASIKARTOJANČIOMIS** ar **OPORTUNISTINĖMIS INFEKCIJOMIS** ar buvo kitos būklės, kurios padidina infekcijų pavojų (pvz., gydymas imunosupresantais, vaistais, kurie mažina pajėgumą kovoti su infekcija).
- Jeigu sergate infekcine liga arba jei Jums atsiranda infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, opos, nuovargis ar dantų ligos. Gydymo Cimzia metu Jūs galite greičiau susirgti infekcine liga, įskaitant sunkią arba retais atvejais net gyvybei pavojingą ligą.
- Gydant Cimzia pasitaikė susirgimų **TUBERKULIOZE (TB)**. Jūsų gydytojas, prieš pradėdamas gydyti Cimzia, patikrins, ar neturite tuberkuliozės požymių. Bus kruopščiai surinkta anamnezė, atlikta krūtinės ląstos rentgenoskopija ir tuberkulino mėginys. Šių mėginių atlikimas turi būti įrašytas į Jūsų paciento priminimo kortelę. Jeigu diagnozuota latentinė (neaktyvi) tuberkuliozė, Jums gali prireikti paskirti atitinkamus vaistus nuo tuberkuliozės, prieš pradėdami gydytis Cimzia. Retais atvejais tuberkuliozė gali išsivystyti gydymo metu, net jeigu Jums buvo skirtas profilaktinis gydymas nuo tuberkuliozės. Labai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jeigu kada

nors sirgote tuberkulioze ar turėjote artimą kontaktą su sergančiuoju tuberkulioze. Jeigu gydymo Cimzia metu atsiranda tuberkuliozės simptomų (nuolatinis kosulys, svorio kritimas, vangumas, nedidelė temperatūra) ar susergate kita infekcija, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui.

- Jeigu esate nešiotojas ar Jums yra pavojus susirgti aktyviu **VIRUSINIU HEPATITU B**, Cimzia gali suaktyvinti hepatito B virusą (HBV) žmonėms, kurie yra šio viruso nešiotojai. Jei taip atsitinka, turite nutraukti Cimzia vartojimą. Prieš pradėdant gydymą Cimzia, gydytojas turi ištirti Jus dėl HBV infekcijos.

Širdies nepakankamumas

- Jei sergate lengvu **ŠIRDIES NEPAKANKAMUMU** ir gydotės Cimzia, gydytojas turi atidžiai stebėti Jūsų širdies būklę. Svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jei sergate ar sirgote sunkia širdies liga. Jei Jums pasireiškia naujų širdies nepakankamumo požymių ar sustiprėja esami simptomai (pvz., dusulys ar kojų patinimas), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Gydytojas nuspręs, ar reikia nutraukti gydymą Cimzia.

Vėžys

- Nedažnai, bet gauta pranešimų apie susirgimus tam tikromis **VĖŽIO** formomis, gydant Cimzia ar kitais NNF blokatoriais. Ilgai sergantiems reumatoidiniu artritu yra didesnis pavojus susirgti limfinės sistemos vėžiu, vadinamu limfoma. Jeigu Jūs vartojate Cimzia, Jums gali padidėti pavojus susirgti limfoma arba kitu vėžiu. Be to, nustatyti nedažni odos vėžio (ne melanomos) atvejai pacientams, gydomiems Cimzia. Jeigu gydymo Cimzia metu atsiranda naujų odos pažeidimų ar pakinta jau esamų išvaizda, pasakykite savo gydytojui.
- Buvo pranešta apie vėžio, įskaitant reto tipo, kai kuriais atvejais mirtinų, atvejus vaikams ir paaugliams, vartojusiems NNF blokatorius (žiūrėkite toliau „Vaikams ir paaugliams“).

Kiti sutrikimai

- Gydant Cimzia gali padidėti pavojus susirgti vėžiu pacientams, sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) ar dideliems rūkaliams. Jeigu Jūs sergate LOPL ar esate didelis rūkalius, pasitarkite su gydytoju ar gydymas NNF blokatoriais Jums tinkamas.
- Jei sergate nervų sistemos ligomis, pvz., išsėtine skleroze, gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Cimzia.
- Kai kurių pacientų organizme gali nebesigaminti pakankamai kraujo ląstelių, padedančių kovoti su infekcija ar stabdyti kraujavimą. Jeigu Jums pasireiškia karščiavimas, kuris nepraeina, lengvai atsiranda kraujosruvų ar pradeda kraujuoti, jei atrodote labai išblyškęs, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Gydytojas nuspręs, ar reikia nutraukti gydymą Cimzia.
- Nedažnai, bet gali pasireikšti ligos, vadinamos raudonąja vilklige, simptomai (pvz., nuolatinis bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ir nuovargis). Jei Jums pasireiškia tokie simptomai, kreipkitės į gydytoją. Gydytojas nuspręs, ar reikia nutraukti gydymą Cimzia.

Skiepai

- Pasakykite gydytojui jei esate pasiskiepijęs ar ketinate skiepytis. Vartojant Cimzia, negalima skiepytis tam tikromis (gyvosiomis) vakcinomis.
- Skiepijimas kai kuriomis vakcinomis gali sukelti infekcines ligas. Jei nėštumo metu vartojote Cimzia, infekcinių ligų pavojus Jūsų kūdikiui gali būti padidėjęs maždaug 5 mėnesius po paskutinės nėštumo metu suvartotos dozės. Būtinai pasakykite kūdikio gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad vartojate Cimzia, ir jie nuspręs, kada Jūsų kūdikį galima skiepyti kokia nors vakcina.

Operacijos ar dantų procedūros

- Pasakykite gydytojui jei Jus ruošiamasi operuoti ar ketinate atlikti dantų procedūras. Pasakykite savo chirurgui ar dantų gydytojui, kad vartojate Cimzia ir parodykite jiems savo paciento priminimo kortelę.

Vaikams ir paaugliams

Cimzia nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų.

Kiti vaistai ir Cimzia

NEGALIMA vartoti Cimzia, jei vartojate žemiau išvardintus vaistus reumatoidiniam artritui gydyti:

- anakinros
- abatacepto

Jeigu Jums kyla klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Cimzia galima vartoti kartu su:

- metotreksatu,
- kortikosteroidais ar
- skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Cimzia galima vartoti nėštumo metu tik esant būtinybei. Jeigu esate vaisinga moteris, aptarkite su gydytoju tinkamos kontracepcijos poreikį Jums vartojant Cimzia. Moterims planuojančioms pastoti galima apsvarstyti vartoti kontracepciją 5 mėnesius po paskutinės Cimzia dozės.

Jei Jūs vartojote Cimzia nėštumo metu Jūsų kūdikiui gali būti padidėjęs pavojus susirgti infekcine liga. Prieš skiepijant Jūsų kūdikį kokia nors vakcina, būtinai pasakykite gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams apie tai, kad vartojate Cimzia (daugiau informacijos rasite skyriuje „Skiepai“).

Cimzia gali būti vartojamas žindymo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Cimzia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pavartojus Cimzia gali pasireikšti svaigulys (įskaitant kambario sukimosi pojūtį, neryškų matymą, nuovargį).

Cimzia sudėtyje yra natrio acetato ir natrio chlorido

400 mg šio vaisto sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Cimzia

Cimzia Jums suleis gydytojas arba slaugytoja ligoninėje arba klinikoje.

Reumatoidinis artritas

- Pradinė dozė suaugusiems, sergantiems reumatoidiniu artritu, yra 400 mg, vartojama 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis.
- Po to vartojama palaikomoji 200 mg dozė kas 2 savaites. Jeigu atsakas į gydymą vaistu pasireiškė, Jūsų gydytojas gali paskirti alternatyvią palaikomąją 400 mg dozę kas 4 savaites.
- Vartojant Cimzia kartu tęsiamas gydymas metotreksatu. Jei gydytojas nuspręs, kad metotreksato vartoti nereikia, Cimzia gali būti vartojamas vienas.

Ašinis spondiloartritas

- Pradinė dozė suaugusiems, sergantiems ašiniu spondiloartritu, yra 400 mg, vartojama 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis.
- Po to vartojama palaikomoji 200 mg dozė kas 2 savaites (nuo 6 savaitės) arba 400 mg dozė kas 4 savaites (nuo 8 savaitės), kaip nurodė Jūsų gydytojas. Jeigu vartojote Cimzia bent 1 metus ir organizmas teigiamai reagavo į vaistą, Jūsų gydytojas gali skirti sumažintą palaikomąją 200 mg kas 4 savaites dozę.

Psoriazinis artritas

- Pradinė dozė suaugusiems, sergantiems psoriaziniu artritu, yra 400 mg, vartojama 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis.
- Po to vartojama palaikomoji 200 mg dozė kas 2 savaites. Jeigu atsakas į gydymą vaistu pasireiškė, Jūsų gydytojas gali paskirti alternatyvią palaikomąją 400 mg dozę kas 4 savaites.
- Vartojant Cimzia kartu tęsiamas gydymas metotreksatu. Jei gydytojas nuspręs, kad metotreksato vartoti nereikia, Cimzia gali būti vartojamas vienas.

Plokštelinė psoriazė

- Pradinė dozė plokšteline psoriaze sergantiems suaugusiems yra 400 mg kas 2 savaites (vartojama 0, 2 ir 4 savaitėmis).
- Po to vartojama palaikomoji 200 mg dozė kas 2 savaites arba 400 mg dozė kas 2 savaites, kaip nurodyta Jūsų gydytojo.

Kaip vartoti Cimzia

Paprastai Cimzia suleidžiamas gydytojo ar sveikatos priežiūros specialisto. Cimzia suleidžiamas po oda (leisti po oda, santrumpa: s.c.) viena (200 mg dozė) ar dviem (400 mg dozė) injekcijomis. Paprastai vaistas leidžiamas šlaunies ar pilvo srityje. Negalima leisti į vietas, kuriose oda paraudusi, sumušta arba kieta.

Ką daryti pavartojus per didelę Cimzia dozę?

Kadangi šis vaistas leidžiamas gydytojo arba slaugytojos, todėl nėra tikėtina, kad jo bus suleista per daug. Visada su savimi turėkite paciento priminimo kortelę.

Pamiršus pavartoti Cimzia

Jeigu pamiršote arba praleidote Jums paskirtą Cimzia injekciją, kuo skubiau susitarkite dėl kitos injekcijos.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

NEDELSAMI pasakykite gydytojui, jei pastebėjote bet kurį iš toliau išvardytų šalutinių reiškinių:

- sunkų bėrimą, dilgėlinę ar kitus alerginės reakcijos požymius (urtikarija);
- patinusį veidą, plaštakas, pėdas (angioedema);
- sunkumą alsuojant ir ryjant (daugybė priežasčių šiems simptomams);
- dusulį po fizinės įtampos ar gulint arba pėdų patinimą (širdies nepakankamumas);
- kraujodaros sutrikimo požymius, pvz., nuolatinį karščiavimą, kraujosruvas, kraujavimą, odos blyškumą (pancitopenija, anemija, trombocitų skaičiaus sumažėjimas, baltųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas);
- sunkius odos bėrimus. Jie gali pasireikšti kaip rausvos taikinio formos dėmelės ar apskriti ploteliai, dažnai su centre esančia pūslele, atsirandantys ant liemens, odos lupimasis, opos burnoje, ryklėje, nosyje, lytiniuose organuose ir akyse; prieš tai gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (Stivenso-Džonsono sindromas).

KIEK GALIMA GREIČIAU pasakykite gydytojui, jei pastebėjote bet kurį iš toliau išvardytų šalutinių reiškinių:

- infekcijos požymius, pvz., karščiavimą, negalavimą, opas, dantų ligas, deginimą šlapinantis;
- silpnumą ar nuovargį;
- kosulį;
- spengimą ausyse;
- nutirpimą;

- dvejinimąsi akyse;
- silpnumą rankose ar kojose;
- guzus ar negyjančias opas.

Anksčiau aprašyti simptomai gali būti dėl Cimzia šalutinio poveikio, kuris išvardytas toliau:

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- bakterinės infekcijos bet kurioje vietoje (supūliavimai);
- virusinės infekcijos (įskaitant paprastąją pūslelinę, juosiančiąją pūslelinę ir gripą);
- karščiavimas;
- aukštas kraujospūdis;
- bėrimas ar niežėjimas;
- galvos skausmas (įskaitant migreną);
- jutimo sutrikimai, pvz., tirpimas, dilgčiojimas, deginimo jausmas;
- silpnumas ir bendra bloga savijauta;
- skausmas;
- kraujo sistemos sutrikimai;
- kepenų negalavimai;
- reakcijos injekcijos vietoje;
- pykinimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- alerginės būklės, įskaitant alerginį rinitą ir alergines reakcijas į vaistą (įskaitant anafilaksinį šoką);
- antikūnai nukreipti prieš sveikus audinius;
- kraujo ir limfinės sistemos vėžiai, tokie kaip limfoma ir leukemija;
- pilnavidurių organų vėžiai;
- odos vėžiai, priešvėžiniai odos pažeidimai;
- gerybiniai (nepiktybiniai) augliai ir cistos (įskaitant odos);
- širdies negalavimai, įskaitant širdies raumens silpnumą, širdies nepakankamumą, miokardo infarktą, diskomfortą ar spaudimą krūtinėje, širdies ritmo sutrikimus, įskaitant nereguliarų širdies plakimą;
- edema (veido ar kojų patinimas);
- raudonosios vilkligės (imuninės sistemos/jungiamojo audinio ligos) simptomai (sąnarių skausmas, odos bėrimas, padidėjęs jautrumas šviesai ir karščiavimas);
- kraujagyslių uždegimas;
- sepsis (sunki infekcija, dėl kurios gali atsirasti organų nepakankamumas, šokas ar ištikti mirtis);
- tuberkuliozė;
- grybelinės infekcijos (atsiranda, kai sumažėja pajėgumas kovoti su infekcija);
- kvėpavimo organų sutrikimai ir uždegimas (įskaitant astmą, dusulį, kosulį, sinusų užgulimą, pleuritą ar apsunkintą kvėpavimą);
- pilvo negalavimai, įskaitant skysčių rinkimąsi pilvo ertmėje, opas (įskaitant burnos opas), perforaciją, pilvo pūtimą, rėmenį, skrandžio sutrikimą, burnos džiūvimą;
- tulžies negalavimai;
- raumenų negalavimai, įskaitant padidėjusį raumenų fermentų aktyvumą;
- įvairių druskų kiekio kraujyje pokyčiai;
- cholesterolio ir riebalų kraujyje pokyčiai;
- kraujo krešuliai venose ar plaučiuose;
- kraujavimas ar kraujosruvos;
- kraujo ląstelių skaičiaus pokyčiai, įskaitant mažą raudonųjų kraujo kūnelių skaičių (anemija), mažą ar padidėjusį trombocitų skaičių;
- limfmazgių patinimas;
- į gripą panašūs simptomai, šalčio krėtimas, pakitęs temperatūros pojūtis, naktinis prakaitavimas, veido paraudimas;
- nerimas ir nuotaikos sutrikimai, pvz., depresija, apetito sutrikimas, svorio pokyčiai;

- spengimas ausyse;
- svaigimas (*vertigo*);
- silpnumo jausmas, įskaitant sąmonės praradimą;
- galūnių nervų sutrikimai, įskaitant tirpimą, badymą, deginimo pojūtį, svaigulį, tremorą;
- odos pažeidimai, pvz., naujai prasidėjusi žvynelinė ar jos pablogėjimas, odos uždegimas (pvz., egzema), prakaito liaukų sutrikimai, opos, padidėjęs jautrumas šviesai, aknė, nuplikimas, odos spalvos pokyčiai, nagų susiskaidymas, odos sausumas ir sužeidimai;
- pablogėjęs gijimas;
- inkstų ir šlapimo takų negalavimai, įskaitant inkstų funkcijos sutrikimą, kraują šlapime ir šlapinimosi sutrikimus;
- mėnesinių ciklo sutrikimai, įskaitant kraujavimo nebuvimą ar smarkų bei nereguliarų kraujavimą;
- krūtų sutrikimai;
- akių ir akies voko uždegimas, matymo sutrikimai, ašarojimo sutrikimai;
- kai kurių kraujo rodiklių padidėjimas (šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas);
- pailgėjęs krešėjimo laikas.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- virškinimo trakto vėžys, melanoma;
- plaučių uždegimas (intersticinė plaučių liga, pneumonitas);
- insultas, kraujagyslių užsikimšimas (arteriosklerozė), prasta kraujo apytaka, kuri sukelia kojų ir rankų pirštų tirpimą bei pabalinimą (Reino fenomenas), odos spalvos pokyčiai odos marmuruotumas, mažos venos, esančios šalia odos paviršiaus gali tapti matomos;
- širdiplėvės uždegimas;
- širdies aritmija;
- padidėjusi blužnis;
- padidėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius;
- morfolginiai baltųjų kraujo ląstelių pokyčiai;
- akmenų susidarymas tulžies pūslėje;
- inkstų funkcijos sutrikimas (įskaitant nefritą);
- imuninės sistemos sutrikimai, pvz., sarkoidozė (išbėrimas, sąnarių skausmas, karščiavimas), seruminė liga, riebalinio audinio uždegimas, angioneurotinė edema (lūpų, veido, gerklės patinimas);
- skydliaukės sutrikimai (gūžys, nuovargis, svorio netekimas);
- padidėjęs geležies kiekis organizme;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis;
- mėginimas nusižudyti, kliesėsiai, psichikos sutrikimai;
- klausos, regos ar veido nervų uždegimas, sutrikusi koordinacija ar pusiausvyra;
- padidėjęs virškinimo trakto judrumas;
- fistulė (kanalas, jungiantis vieną organą su kitu) (bet kurios vietos);
- burnos sutrikimai, įskaitant skausmą ryjant;
- odos lupimasis, pūslės ant odos, plaukų struktūros pokyčiai;
- lytinės funkcijos sutrikimai;
- traukuliai;
- būklės, vadinamos dermatomiozitu (pasireiškiančios kaip odos bėrimas, stebimas kartu su raumenų silpnumu), pasunkėjimas;
- Stivenso-Džonsono sindromas (sunki odos būklė, kurios ankstyvieji požymiai yra bendras negalavimas, karščiavimas, galvos skausmas ir bėrimas);
- uždegiminis odos bėrimas (daugiaformė eritema).
- lichenoidinės reakcijos (niežintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje)

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- išsėtinė sklerozė*;
- *Guillan-Barre* sindromas*;

- Merkelio ląstelių karcinoma (tam tikro tipo odos vėžys)*.
- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia violetiniais odos pažeidimais.

*Šie reiškiniai buvo susiję su šios klasės vaistų vartojimu, bet paplitimo dažnis, vartojant Cimzia, nežinomas.

Kitas šalutinis poveikis

Cimzia gydant kitas ligas, pastebėtas toks nedažnas šalutinis poveikis:

- skrandžio ir žarnų stenozė (virškinimo trakto dalies susiaurėjimas);
- virškinimo trakto obstrukcija (virškinimo trakto užsikimšimas);
- bendros fizinės sveikatos būklės pablogėjimas;
- savaiminis persileidimas;
- azoospermija (nesigamina sėkla).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Cimzia

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir švirkšto po „Tinka iki“ ar „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Užpildyti švirkštai gali būti laikomi kambario temperatūroje (iki 25 °C) vieną iki 10 dienų laikotarpį, apsaugant nuo šviesos. Šiam laikotarpiui pasibaigus užpildytus švirkštus **būtina panaudoti arba išmesti**.

Nevartokite šio vaisto, jeigu tirpalo spalva pakitusi, jis yra drumstas arba jame matosi priemaišų dalelių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Cimzia sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra certolizumabas pegolas. Kiekviename 1 ml užpildytame švirkšte yra 200 mg certolizumabo pegolo.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio acetatas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyriuje „Cimzia sudėtyje yra natrio acetato ir natrio chlorido“).

Cimzia išvaizda ir kiekis pakuotėje

Cimzia tiekiamas injekcinio tirpalo pavidalu paruoštame vartoti užpildytame švirkšte. Tirpalas yra skaidrus ar opalescuojantis, bespalvis arba geltonas.

Vienoje Cimzia pakuotėje yra:

- du tirpalu užpildyti švirkštai su adatų apsaugomis ir

- du alkoholiu sumirkyti tamponai (skirti nuvalyti injekcijos vietai).

2 užpildytų švirkštų ir 2 alkoholiu sumirkytų tamponų pakuotės.

Registruotojas

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Briuselis
Belgija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

España

UCB Pharma S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM/mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

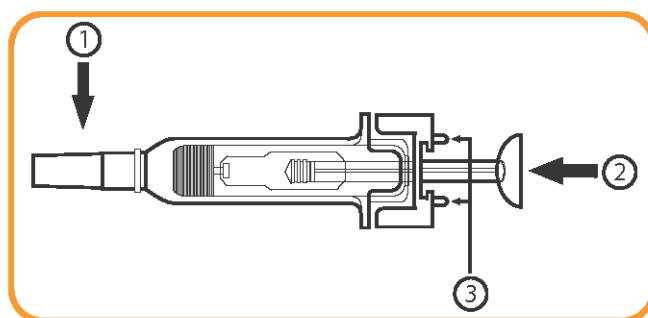
Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

CIMZIA INJEKCIJOS VARTOJIMO INSTRUKCIJOS, NAUDOJANT UŽPILDYTĄ ŠVIRKŠTĄ SU ADATOS APSAUGA

Toliau esančiose instrukcijose aiškinama, kaip suleisti Cimzia. Atidžiai perskaitykite instrukcijas ir jų nuosekliai laikykitės.

Šio vaisto negalima maišyti tame pačiame švirkšte su kitais vaistais.

Toliau pateikta užpildyto švirkšto su adatos apsauga schema.



1 paveikslas

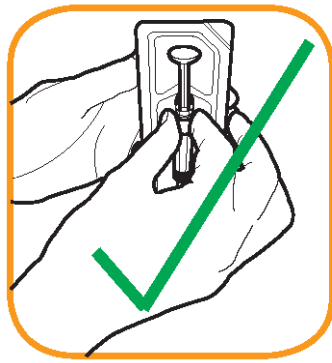
- 1: Adatos dangtelis
2: Stūmoklio galvutė
3: Adatos apsaugos aktyvavimo spaustukai

Kiekvienai injekcijai Jums reikės:

- 1 užpildyto švirkšto su adatos apsauga
- 1 alkoholiu sumirkyto tampono

1. Pasiruošimas

- Išimkite Cimzia pakuotę iš šaldytuvo.
 - Jei nėra sandariklio ar jis sulaužytas – nevartokite ir kreipkitės į vaistininką.
- Išimkite iš Cimzia pakuotės ir padėkite ant švaraus plokščio paviršiaus šiuos daiktus:
 - vieną arba du užpildytą švirkštą (-us), priklausomai nuo paskirtos dozės;
 - vieną arba du alkoholiu sumirkytą tamponą (-us).
- Patikrinkite tinkamumo laiką ant pakuotės ir dozės dėkliuko. Ant pakuotės ir dozės dėkliuko po užrašais „Tinka iki“ ar „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Cimzia vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Palaikykite užpildytą švirkštą, kol jis pasieks kambario temperatūrą. Tai užtruks 30 minučių. Tai padės sumažinti diskomfortą injekcijos metu.
 - Nešildykite vaisto – tegul jis sušyla pats.
- Išimkite užpildytą švirkštą iš dozės dėkliuko, suėmus už švirkšto korpuso, kaip parodyta 2 paveiksle. Išimant (kaip parodyta 3 paveiksle), neliaskite **adatos apsaugos aktyvavimo spaustukų (kurie 1 paveiksle pažymėti 3), kad per anksti adatos apsauga neuždengtų adatos.**



2 paveikslas



3 paveikslas

- Nenaudokite švirkšto, jei jis nukrito būdamas be jo pakuotės.
- Nenuimkite adatos dangtelio, kol nebūsime pasiruošę leisti vaisto.
- Gerai nusiplaukite rankas.

2. Injekcijos vietos parinkimas ir paruošimas

- Parinkite vietą injekcijai ant šlaunies ar pilvo.
- Kiekvieną injekciją reikia atlikti kitoje vietoje.
 - Negalima leisti vaisto ten, kur oda paraudusi, yra mėlynė ar sukietėjimas.
 - Nuvalykite injekcijos vietą tamponu, sumirkytu alkoholiu, sukamuoju judesiu, pradėdami nuo centro link išorės.
 - Iki injekcijos šios vietos nelieskite.
 - Negalima leisti, kol oda nebus sausa.

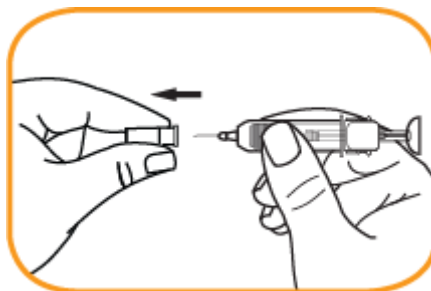
3. Vaisto suleidimas

- Nekratykite švirkšto.

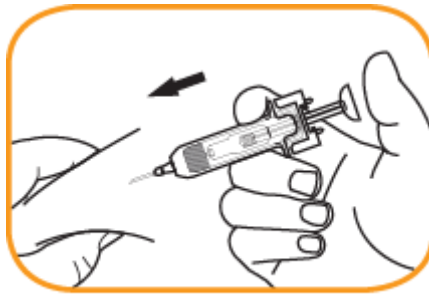


Patikrinkite vaistą švirkšte.

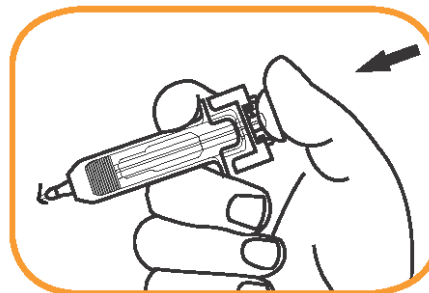
- Nevartokite jeigu tirpalo spalva pakitusi, jis yra drumstas arba jame galima pamatyti dalelių.
- Galite pamatyti keletą oro burbuliukų. Tai yra normalu. Tirpalo suleidimas po oda kartu su jame esančiais oro burbuliukais yra nekenksmingas.
- Nuimkite adatos dangtelį nuo adatos, nutraukiant tiesia linija. Stenkitės neliesti adatos ar adata nieko neliesti. **Nelieskite adatos apsaugos aktyvavimo spaustukų (kurie 1 paveiksle pažymėti 3), kad per anksti adatos apsauga neuždengtų adatos.**
- Nuėmus adatos dangtelį, vaistą reikia suleisti per 5 min.



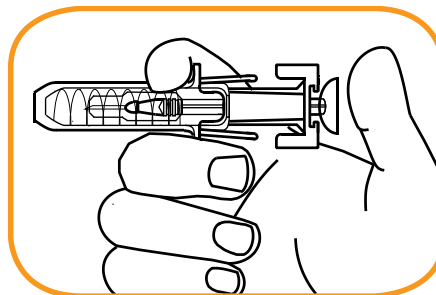
- Viena ranka švelniai suimkite odą nuvalytoje vietoje ir tvirtai laikykite.
- Kitoje rankoje laikykite švirkštą, nukreiptą link odos 45 laipsnių kampų.
- Vienu, greitu staigiu judesiu sustumkite visą adatą į odą.



- Atleiskite pirma ranka suimtą odą.
- Stumkite stūmoklio galvutę žemyn iki galo kol suleisite **visą dozę** ir stūmoklio galvutė bus tarp adatos apsaugos aktyvavimo spaustukų. Švirkšto ištuštinimui gali prireikti ne daugiau kaip 10 sekundžių.



- Suleidę vaistus atsargiai ištraukite adatą tuo pačiu kampu, kaip ir buvote ją įdūrę.
- Nuimkite nykštį nuo stūmoklio galvutės. Tuščias švirkštas ir adata **automatiškai sugrįš į cilindrą** ir užsifiksuos.
- Adatos apsauginė priemonė nesiaktyvuos, kol bus suleista visa dozė.



- Prispauskite marlės gabalėlį prie injekcijos vietos ir palaikykite keletą sekundžių.
 - Netrinkite injekcijos vietos.
 - Jei reikia, injekcijos vietą galite užklijuoti mažu lipniu tvarsčiu.

4. Po naudojimo

- Negalima pakartotinai naudoti švirkšto.
- Nesuvalytą (-us) vaistinį (-ius) preparatą (-us) ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.
- Jeigu jums reikia suleisti antrą injekciją, kaip nurodė gydytojas, kartokite injekcijos atlikimo procesą pradedant nuo 2 žingsnio.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje certolizumabas pegolas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Cimzia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Cimzia
3. Kaip vartoti Cimzia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Cimzia
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Gydytojas Jums duos paciento priminimo kortelę. Šioje kortelėje yra svarbi informacija apie saugų vaisto vartojimą, kurią Jūs turite žinoti prieš vartodami Cimzia ir gydymo Cimzia metu. Turėkite šią paciento priminimo kortelę su savimi.

1. Kas yra Cimzia ir kam jis vartojamas

Cimzia veiklioji medžiaga yra certolizumabas pegolas, žmogaus antikūno fragmentas. Antikūnai yra baltymai, kurie specifiskai atpažįsta ir sujungia kitus baltymus. Cimzia sujungia specifinį baltymą, vadinamą naviko nekrozės faktoriumi alfa (NNFα). Tuo būdu Cimzia blokuoja šį NNFα ir tai sušvelnina uždegimines ligas, tokias kaip reumatoidinis artritas, ašinis spondiloartritas, psoriazinis artritas ir psoriazė. Vaistai, kurie jungiasi su NNFα, taip pat yra vadinami NNF blokatoriais.

Cimzia vartojamas suaugusiems nuo šių uždegiminių ligų:

- **reumatoidinio artrito,**
- **ašinio spondiloartrito** (įskaitant ankilozinį spondilitą ir ašinį spondiloartritą be radiografinių ankilozinio spondilito požymių),
- **psoriazinio artrito**
- **plokštelinės psoriazės.**

Reumatoidinis artritas

Cimzia vartojamas reumatoidinio artrito gydymui. Reumatoidinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga. Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ir sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, Jums iš pradžių gali būti skiriama kito vaisto, paprastai metotreksato. Jeigu atsakas gydant šiuo vaistu būtų nepakankamai geras, reumatoidinio artrito gydymui Jums Cimzia bus skiriama kartu su metotreksatu. Jei gydytojas nuspręs, kad metotreksatas yra netinkamas, Cimzia gali būti paskirtas vienas.

Cimzia kartu su metotreksatu taip pat gali būti vartojamas sunkaus, aktyvaus ir progresuojančio reumatoidinio artrito gydymui, kuris iki tol dar nebuvo gydytas metotreksatu ar kitais vaistais.

Cimzia, kurį Jūs vartosite kartu su metotreksatu, yra skiriamas, kad:

- palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus,
- sulėtintų ligos sukeltą sąnarių kremzlės ir kaulo struktūrinį pakenkimą,
- pagerintų Jūsų fizinę funkciją ir galėjimą atlikti kasdieninius darbus.

Ankilozinis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiografinių ankilozinio spondilito požymių
Cimzia vartojamas sunkaus aktyvaus ankilozinio spondilito ir ašinio spondiloartrito be radiografinių ankilozinio spondilito požymių (kartais vadinamo ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių) gydymui. Šios ligos yra uždegiminės stuburo ligos. Jeigu sergate ankiloziniu spondilitu arba ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių, Jums iš pradžių bus skiriama kitų vaistų. Jeigu atsakas gydant tais vaistais būtų nepakankamai geras, Jums Cimzia gali būti skiriamas, kad:

- palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus,
- pagerintų Jūsų fizinę funkciją ir galėjimą atlikti kasdieninius darbus.

Psoriazinis artritas

Cimzia vartojamas psoriazinio artrito gydymui. Psoriazinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga, dažniausiai lydimą žvynelinės. Jeigu Jums yra aktyvus psoriazinis artritas, Jums iš pradžių bus skiriama kitų vaistų, paprastai metotreksato. Jeigu atsakas gydant tais vaistais būtų nepakankamai geras, Jums Cimzia bus skiriamas kartu su metotreksatu, kad:

- palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus,
- pagerintų Jūsų fizinę funkciją ir galėjimą atlikti kasdieninius darbus.

Jei gydytojas nuspręs, kad metotreksatas yra netinkamas, Cimzia gali būti paskirtas vienas.

Plokštelinė psoriazė

Cimzia vartojamas vidutinio sunkumo ir sunkiai plokštelinei psoriazei gydyti. Plokštelinė psoriazė – tai uždegiminė odos liga, kuri taip pat gali paveikti galvos odą ir nagus.

Cimzia vartojamas odos uždegimui ir kitiems Jūsų ligos požymiams bei simptomams švelninti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Cimzia

Cimzia vartoti DRAUDŽIAMA:

- jeigu yra **ALERGIJA** (padidėjęs jautrumas) certolizumabui pegolui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums yra sunki infekcinė liga, įskaitant aktyvią **TUBERKULIOZĖS (TB)** formą;
- jeigu sergate vidutinio sunkumo ar sunkiu **ŠIRDIES NEPAKANKAMUMU**. Pasakykite gydytojui, jei sirgote ar sergate sunkia širdies liga.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasakykite savo gydytojui prieš pradėdami gydytis Cimzia, jei tai, kas išvardyta tinka Jums:

Alerginės reakcijos

- Jei Jums pasireiškia **ALERGINĖS REAKCIJOS**, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigulys, patinimai ar bėrimas, nutraukite Cimzia vartojimą ir **NEDELSAMI** kreipkitės į gydytoją. Kai kurios iš šių reakcijų gali pasireikšti po pirmojo Cimzia pavartojimo.
- Jei Jums kada nors buvo pasireiškusi alerginė reakcija į lateksą.

Infekcijos

- Jeigu Jūs sirgote **PASIKARTOJANČIOMIS** ar **OPORTUNISTINĖMIS INFEKCIJOMIS** ar buvo kitos būklės, kurios padidina infekcijų pavojų (pvz., gydymas imunosupresantais, vaistais, kurie mažina pajėgumą kovoti su infekcija).
- Jeigu sergate infekcine liga arba jei Jums atsiranda infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, opos, nuovargis ar dantų ligos. Gydymo Cimzia metu Jūs galite greičiau susirgti infekcine liga, įskaitant sunkią arba retais atvejais net gyvybei pavojingą ligą.
- Gydant Cimzia pasitaikė susirgimų **TUBERKULIOZE (TB)**. Jūsų gydytojas, prieš pradėdamas gydyti Cimzia, patikrins, ar neturite tuberkuliozės požymių. Bus kruopščiai surinkta anamnezė, atlikta krūtinės ląstos rentgenoskopija ir tuberkulino mėginys. Šių mėginių atlikimas turi būti įrašytas į Jūsų paciento priminimo kortelę. Jeigu diagnozuota latentinė (neaktyvi) tuberkuliozė, Jums gali prireikti paskirti atitinkamus vaistus nuo tuberkuliozės, prieš pradėdami gydytis Cimzia. Retais atvejais tuberkuliozė gali išsivystyti gydymo metu, net jeigu Jums buvo skirtas profilaktinis gydymas nuo tuberkuliozės. Labai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jeigu kada

nors sirgote tuberkulioze ar turėjote artimą kontaktą su sergančiuoju tuberkulioze. Jeigu gydymo Cimzia metu atsiranda tuberkuliozės simptomų (nuolatinis kosulys, svorio kritimas, vangumas, nedidelė temperatūra) ar susergate kita infekcija, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui.

- Jeigu esate nešiotojas ar Jums yra pavojus susirgti aktyviu **VIRUSINIU HEPATITU B**, Cimzia gali suaktyvinti hepatito B virusą (HBV) žmonėms, kurie yra šio viruso nešiotojai. Jei taip atsitinka, turite nutraukti Cimzia vartojimą. Prieš pradėdant gydymą Cimzia, gydytojas turi ištirti Jus dėl HBV infekcijos.

Širdies nepakankamumas

- Jei sergate lengvu **ŠIRDIES NEPAKANKAMUMU** ir gydotės Cimzia, gydytojas turi atidžiai stebėti Jūsų širdies būklę. Svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jei sergate ar sirgote sunkia širdies liga. Jei Jums pasireiškia naujų širdies nepakankamumo požymių ar sustiprėja esami simptomai (pvz., dusulys ar kojų patinimas), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Gydytojas nuspręs, ar reikia nutraukti gydymą Cimzia.

Vėžys

- Nedažnai, bet gauta pranešimų apie susirgimus tam tikromis **VĖŽIO** formomis, gydant Cimzia ar kitais NNF blokatoriais. Ilgai sergantiems reumatoidiniu artritu yra didesnis pavojus susirgti limfinės sistemos vėžiu, vadinamu limfoma. Jeigu Jūs vartojate Cimzia, Jums gali padidėti pavojus susirgti limfoma arba kitu vėžiu. Be to, nustatyti nedažni odos vėžio (ne melanomos) atvejai pacientams, gydomiems Cimzia. Jeigu gydymo Cimzia metu atsiranda naujų odos pažeidimų ar pakinta jau esamų išvaizda, pasakykite savo gydytojui.
- Buvo pranešta apie vėžio, įskaitant reto tipo, kai kuriais atvejais mirtinų, atvejus vaikams ir paaugliams, vartojusiems NNF blokatorius (žiūrėkite toliau „Vaikams ir paaugliams“).

Kiti sutrikimai

- Gydant Cimzia gali padidėti pavojus susirgti vėžiu pacientams, sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) ar dideliems rūkaliams. Jeigu Jūs sergate LOPL ar esate didelis rūkalius, pasitarkite su gydytoju ar gydymas NNF blokatoriais Jums tinkamas.
- Jei sergate nervų sistemos ligomis, pvz., išsėtine skleroze, gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Cimzia.
- Kai kurių pacientų organizme gali nebesigaminti pakankamai kraujo ląstelių, padedančių kovoti su infekcija ar stabdyti kraujavimą. Jeigu Jums pasireiškia karščiavimas, kuris nepraeina, lengvai atsiranda kraujosruvų ar pradeda kraujuoti, jei atrodote labai išblyškęs, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Gydytojas nuspręs, ar reikia nutraukti gydymą Cimzia.
- Nedažnai, bet gali pasireikšti ligos, vadinamos raudonąja vilklige, simptomai (pvz., nuolatinis bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ir nuovargis). Jei Jums pasireiškia tokie simptomai, kreipkitės į gydytoją. Gydytojas nuspręs, ar reikia nutraukti gydymą Cimzia.

Skiepai

- Pasakykite gydytojui jei esate pasiskiepijęs ar ketinate skiepytis. Vartojant Cimzia, negalima skiepytis tam tikromis (gyvosiomis) vakcinomis.
- Skiepijimas kai kuriomis vakcinomis gali sukelti infekcines ligas. Jei nėštumo metu vartojote Cimzia, infekcinių ligų pavojus Jūsų kūdikiui gali būti padidėjęs maždaug 5 mėnesius po paskutinės nėštumo metu suvartotos dozės. Būtinai pasakykite kūdikio gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad vartojate Cimzia, ir jie nuspręs, kada Jūsų kūdikį galima skiepyti kokia nors vakcina.

Operacijos ar dantų procedūros

- Pasakykite gydytojui jei Jus ruošiamasi operuoti ar ketinate atlikti dantų procedūras. Pasakykite savo chirurgui ar dantų gydytojui, kad vartojate Cimzia ir parodykite jiems savo paciento priminimo kortelę.

Vaikams ir paaugliams

Cimzia nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų.

Kiti vaistai ir Cimzia

NEGALIMA vartoti Cimzia, jei vartojate žemiau išvardintus vaistus reumatoidiniam artritui gydyti:

- anakinros
- abatacepto

Jeigu Jums kyla klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Cimzia galima vartoti kartu su:

- metotreksatu,
- kortikosteroidais ar
- skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Cimzia galima vartoti nėštumo metu tik esant būtinybei. Jeigu esate vaisinga moteris, aptarkite su gydytoju tinkamos kontracepcijos poreikį Jums vartojant Cimzia. Moterims planuojančioms pastoti galima apsvarstyti vartoti kontracepciją 5 mėnesius po paskutinės Cimzia dozės.

Jei Jūs vartojote Cimzia nėštumo metu Jūsų kūdikiui gali būti padidėjęs pavojus susirgti infekcine liga. Prieš skiepijant Jūsų kūdikį kokia nors vakcina, būtinai pasakykite gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams apie tai, kad vartojate Cimzia (daugiau informacijos rasite skyriuje „Skiepai“).

Cimzia gali būti vartojamas žindymo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Cimzia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pavartojus Cimzia gali pasireikšti svaigulys (įskaitant kambario sukimosi pojūtį, neryškų matymą, nuovargį).

Cimzia sudėtyje yra natrio acetato ir natrio chlorido

400 mg šio vaisto sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Cimzia

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Reumatoidinis artritas

- Pradinė dozė suaugusiems, sergantiems reumatoidiniu artritu, yra 400 mg, vartojama 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis.
- Po to vartojama palaikomoji 200 mg dozė kas 2 savaites. Jeigu atsakas į gydymą vaistu pasireiškė, Jūsų gydytojas gali paskirti alternatyvią palaikomąją 400 mg dozę kas 4 savaites.
- Vartojant Cimzia kartu tęsiamas gydymas metotreksatu. Jei gydytojas nuspręs, kad metotreksato vartoti nereikia, Cimzia gali būti vartojamas vienas.

Ašinis spondiloartritas

- Pradinė dozė suaugusiems, sergantiems ašiniu spondiloartritu, yra 400 mg, vartojama 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis.
- Po to vartojama palaikomoji 200 mg dozė kas 2 savaites (nuo 6 savaitės) arba 400 mg dozė kas 4 savaites (nuo 8 savaitės), kaip nurodė Jūsų gydytojas. Jeigu vartojote Cimzia bent 1 metus ir organizmas teigiamai reagavo į vaistą, Jūsų gydytojas gali skirti sumažintą palaikomąją 200 mg kas 4 savaites dozę.

Psoriazinis artritas

- Pradinė dozė suaugusiems, sergantiems psoriaziniu artritu, yra 400 mg, vartojama 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis.
- Po to vartojama palaikomoji 200 mg dozė kas 2 savaites. Jeigu atsakas į gydymą vaistu pasireiškė, Jūsų gydytojas gali paskirti alternatyvią palaikomąją 400 mg dozę kas 4 savaites.
- Vartojant Cimzia kartu tęsiamas gydymas metotreksatu. Jei gydytojas nuspręs, kad metotreksato vartoti nereikia, Cimzia gali būti vartojamas vienas.

Plokštelinė psoriazė

- Rekomenduojama dozė plokšteline psoriaze sergantiems suaugusiems yra 400 mg kas 2 savaites (vartojama 0, 2 ir 4 savaitėmis).
- Po to vartojama palaikomoji 200 mg dozė kas 2 savaites arba 400 mg dozė kas 2 savaites, kaip nurodyta Jūsų gydytojo.

Kaip vartoti Cimzia

Paprastai Cimzia suleidžiamas gydytojo ar sveikatos priežiūros specialisto. Cimzia suleidžiamas po oda (leisti po oda, santrumpa: s.c.) viena (200 mg dozė) ar dviem (400 mg dozė) injekcijomis. Paprastai vaistas leidžiamas šlaunies ar pilvo srityje. Negalima leisti į vietas, kuriose oda paraudusi, sumušta arba kieta.

Cimzia suleidimo nurodymai

Atitinkamai Jus apmokęs gydytojas gali leisti Jums patiems susileisti Cimzia. Instrukcijas, kaip susileisti Cimzia, skaitykite šio lapelio pabaigoje.

Jeigu gydytojas leido Jums leisti vaistą savarankiškai, turėtumėte su juo susisiekti prieš toliau leisdami patys:

- praėjus 12 savaičių, jeigu sergate reumatoidiniu artritu, ašiniu spondiloartritu arba psoriaziniu artritu, arba
- praėjus 16 savaičių, jeigu sergate plokšteline psoriaze.

Tai reikalinga tam, kad gydytojas galėtų nustatyti, ar Cimzia Jums veiksminga ir ar reikia kokio nors kito gydymo.

Ką daryti pavartojus per didelę Cimzia dozę?

Jei gydytojas leido Jums patiems susileisti Cimzia ir Jūs atsitiktinai susileistumėte vaisto daugiau, nei paskirta, pasakykite apie tai gydytojui. Visada su savimi turėkite paciento priminimo kortelę ir Cimzia pakuotę, net ir tuščią.

Pamiršus pavartoti Cimzia

Jei gydytojas leido Jums patiems susileisti Cimzia ir Jūs pamiršote susileisti vaisto, kitą dozę suleiskite, kai tik prisiminsite kaip buvote pamokyti. Tada pasikalbėkite su gydytoju ir tolesnes dozes leiskitės pagal nurodymus.

Nustojus vartoti Cimzia

Nenutraukite gydymo Cimzia, pirmiau nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

NEDELSAMI pasakykite gydytojui, jei pastebėjote bet kurį iš toliau išvardytų šalutinių reiškinių:

- sunkų bėrimą, dilgėlinę ar kitus alerginės reakcijos požymius (urtikarija);
- patinusį veidą, plaštakas, pėdas (angioedema);
- sunkumą alsuojant ir ryjant (daugybė priežasčių šiems simptomams);

- dusulį po fizinės įtampos ar gulint arba pėdų patinimą (širdies nepakankamumas);
- kraujodaros sutrikimo požymius, pvz., nuolatinį karščiavimą, kraujosruvas, kraujavimą, odos blyškumą (pancitopenija, anemija, trombocitų skaičiaus sumažėjimas, baltųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas);
- sunkius odos bėrimus. Jie gali pasireikšti kaip rausvos taikinio formos dėmelės ar apskriti ploteliai, dažnai su centre esančia pūslele, atsirandantys ant liemens, odos lupimasis, opos burnoje, ryklėje, nosyje, lytiniuose organuose ir akyse; prieš tai gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (Stivenso-Džonsono sindromas).

KIEK GALIMA GREIČIAU pasakykite gydytojui, jei pastebėjote bet kurį iš toliau išvardytų šalutinių reiškinių:

- infekcijos požymius, pvz., karščiavimą, negalavimą, opas, dantų ligas, deginimą šlapinantis;
- silpnumą ar nuovargį;
- kosulį;
- spengimą ausyse;
- nutirpimą;
- dvejinimąsi akyse;
- silpnumą rankose ar kojose;
- guzus ar negyjančias opas.

Anksčiau aprašyti simptomai gali būti dėl Cimzia šalutinio poveikio, kuris išvardytas toliau:

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- bakterinės infekcijos bet kurioje vietoje (supūliavimai);
- virusinės infekcijos (įskaitant paprastąją pūslelinę, juosiančiąją pūslelinę ir gripą);
- karščiavimas;
- aukštas kraujospūdis;
- bėrimas ar niežėjimas;
- galvos skausmas (įskaitant migreną);
- jutimo sutrikimai, pvz., tirpimas, dilgčiojimas, deginimo jausmas;
- silpnumas ir bendra bloga savijauta;
- skausmas;
- kraujo sistemos sutrikimai;
- kepenų negalavimai;
- reakcijos injekcijos vietoje;
- pykinimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- alerginės būklės, įskaitant alerginį rinitą ir alergines reakcijas į vaistą (įskaitant anafilaksinį šoką);
- antikūnai nukreipti prieš sveikus audinius;
- kraujo ir limfinės sistemos vėžiai, tokie kaip limfoma ir leukemija;
- pilnavidurių organų vėžiai;
- odos vėžiai, priešvėžiniai odos pažeidimai;
- gerybiniai (nepiktybiniai) augliai ir cistos (įskaitant odos);
- širdies negalavimai, įskaitant širdies raumens silpnumą, širdies nepakankamumą, miokardo infarktą, diskomfortą ar spaudimą krūtinėje, širdies ritmo sutrikimus, įskaitant nereguliarų širdies plakimą;
- edema (veido ar kojų patinimas);
- raudonosios vilkligės (imuninės sistemos/jungiamojo audinio ligos) simptomai (sąnarių skausmas, odos bėrimas, padidėjęs jautrumas šviesai ir karščiavimas);
- kraujagyslių uždegimas;
- sepsis (sunki infekcija, dėl kurios gali atsirasti organų nepakankamumas, šokas ar ištikti mirtis);
- tuberkuliozė;
- grybelinės infekcijos (atsiranda, kai sumažėja pajėgumas kovoti su infekcija);

- kvėpavimo organų sutrikimai ir uždegimas (įskaitant astmą, dusulį, kosulį, sinusų užgulimą, pleuritą ar apsunkintą kvėpavimą);
- pilvo negalavimai, įskaitant skysčių rinkimąsi pilvo ertmėje, opas (įskaitant burnos opas), perforaciją, pilvo pūtimą, rėmenį, skrandžio sutrikimą, burnos džiūvimą;
- tulžies negalavimai;
- raumenų negalavimai, įskaitant padidėjusį raumenų fermentų aktyvumą;
- įvairių druskų kiekio kraujyje pokyčiai;
- cholesterolio ir riebalų kraujyje pokyčiai;
- kraujo krešuliai venose ar plaučiuose;
- kraujavimas ar kraujosruvos;
- kraujo ląstelių skaičiaus pokyčiai, įskaitant mažą raudonųjų kraujo kūnelių skaičių (anemija), mažą ar padidėjusį trombocitų skaičių;
- limfmazgių patinimas;
- į gripą panašūs simptomai, šalčio krėtimas, pakitęs temperatūros pojūtis, naktinis prakaitavimas, veido paraudimas;
- nerimas ir nuotaikos sutrikimai, pvz., depresija, apetito sutrikimas, svorio pokyčiai;
- spengimas ausyse;
- svaigimas (*vertigo*);
- silpnumo jausmas, įskaitant sąmonės praradimą;
- galūnių nervų sutrikimai, įskaitant tirpimą, badymą, deginimo pojūtį, svaigulį, tremorą;
- odos pažeidimai, pvz., naujai prasidėjusi žvynelinė ar jos pablogėjimas, odos uždegimas (pvz., egzema), prakaito liaukų sutrikimai, opos, padidėjęs jautrumas šviesai, aknė, nuplikimas, odos spalvos pokyčiai, nagų susiskaidymas, odos sausumas ir sužeidimai;
- pablogėjęs gijimas;
- inkstų ir šlapimo takų negalavimai, įskaitant inkstų funkcijos sutrikimą, kraują šlapime ir šlapinimosi sutrikimus;
- mėnesinių ciklo sutrikimai, įskaitant kraujavimo nebuvimą ar smarkų bei nereguliarų kraujavimą;
- krūtų sutrikimai;
- akių ir akies voko uždegimas, matymo sutrikimai, ašarojimo sutrikimai;
- kai kurių kraujo rodiklių padidėjimas (šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas);
- pailgėjęs krešėjimo laikas.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- virškinimo trakto vėžys, melanoma;
- plaučių uždegimas (intersticinė plaučių liga, pneumonitas);
- insultas, kraujagyslių užsikimšimas (arteriosklerozė), prasta kraujo apytaka, kuri sukelia kojų ir rankų pirštų tirpimą bei pabalimą (Reino fenomenas), odos spalvos pokyčiai odos marmuruotumas, mažos venos, esančios šalia odos paviršiaus gali tapti matomos;
- širdiplėvės uždegimas;
- širdies aritmija;
- padidėjusi blužnis;
- padidėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius;
- morfologiniai baltųjų kraujo ląstelių pokyčiai;
- akmenų susidarymas tulžies pūslelėje;
- inkstų funkcijos sutrikimas (įskaitant nefritą);
- imuninės sistemos sutrikimai, pvz., sarkoidozė (išbėrimas, sąnarių skausmas, karščiavimas), seruminė liga, riebalinio audinio uždegimas, angioneurotinė edema (lūpų, veido, gerklės patinimas);
- skydliaukės sutrikimai (gūžys, nuovargis, svorio netekimas);
- padidėjęs geležies kiekis organizme;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis;
- mėginimas nusižudyti, kliesdesiai, psichikos sutrikimai;
- klausos, regos ar veido nervų uždegimas, sutrikusi koordinacija ar pusiausvyra;
- padidėjęs virškinimo trakto judrumas;

- fistulė (kanalas, jungiantis vieną organą su kitu) (bet kurios vietos);
- burnos sutrikimai, įskaitant skausmą ryjant;
- odos lupimasis, pūslių ant odos, plaukų struktūros pokyčiai;
- lytinės funkcijos sutrikimai;
- traukuliai;
- būklės, vadinamos dermatomiozitu (pasireiškiančios kaip odos bėrimas, stebimas kartu su raumenų silpnumu), pasunkėjimas;
- Stivenso-Džonsono sindromas (sunki odos būklė, kurios ankstyvieji požymiai yra bendras negalavimas, karščiavimas, galvos skausmas ir bėrimas);
- uždegiminis odos bėrimas (daugiaformė eritema).
- lichenoidinės reakcijos (niežintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje)

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- išsėtinė sklerozė*;
- *Guillan-Barre* sindromas*;
- Merkelio ląstelių karcinoma (tam tikro tipo odos vėžys)*.
- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia violetiniais odos pažeidimais.

*Šie reiškiniai buvo susiję su šios klasės vaistų vartojimu, bet paplitimo dažnis, vartojant Cimzia, nežinomas.

Kitas šalutinis poveikis

Cimzia gydant kitas ligas, pastebėtas toks nedažnas šalutinis poveikis:

- skrandžio ir žarnų stenoze (virškinimo trakto dalies susiaurėjimas);
- virškinimo trakto obstrukcija (virškinimo trakto užsikimšimas);
- bendros fizinės sveikatos būklės pablogėjimas;
- savaiminis persileidimas;
- azoospermija (nesigamina sėkla).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Cimzia

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir švirkštiklio po „Tinka iki“ ar „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Užpildyti švirkštikliai gali būti laikomi kambario temperatūroje (iki 25 °C) vieną iki 10 dienų laikotarpį, apsaugant nuo šviesos. Šiam laikotarpiui pasibaigus užpildytus švirkštiklius **būtina panaudoti arba išmesti**.

Nevartokite šio vaisto, jeigu tirpalo spalva pakitusi, jis yra drumstas arba jame matosi priemaišų dalelių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Cimzia sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra certolizumabas pegolas. Kiekviename 1 ml užpildytame švirkštiklyje yra 200 mg certolizumabo pegolo.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio acetatas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyriuje „Cimzia sudėtyje yra natrio acetato ir natrio chlorido“).

Cimzia išvaizda ir kiekis pakuotėje

Cimzia tiekiamas injekcinio tirpalo pavidalu paruoštame vartoti užpildytame švirkštiklyje (*AutoClicks*). Tirpalas yra skaidrus ar opalescuojantis, bespalvis arba geltonas.

Vienoje Cimzia pakuotėje yra:

- du tirpalu *AutoClicks* užpildyti švirkštikliai ir
- du alkoholiu sumirkyti tamponai (skirti nuvalyti injekcijos vietai).

Gali būti 2 užpildytų švirkštiklių ir 2 alkoholiu sumirkytų tamponų pakuotės ir sudėtinės pakuotės, kuriose yra 6 (3 pakuotės po 2) užpildyti švirkštikliai ir 6 (3 pakuotės po 2) alkoholiu sumirkyti tamponai ir sudėtinės pakuotės, kuriose yra 10 (5 pakuotės po 2) užpildytų švirkštiklių ir 10 (5 pakuotės po 2) alkoholiu sumirkytų tamponų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Briuselis
Belgija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM/mm}.

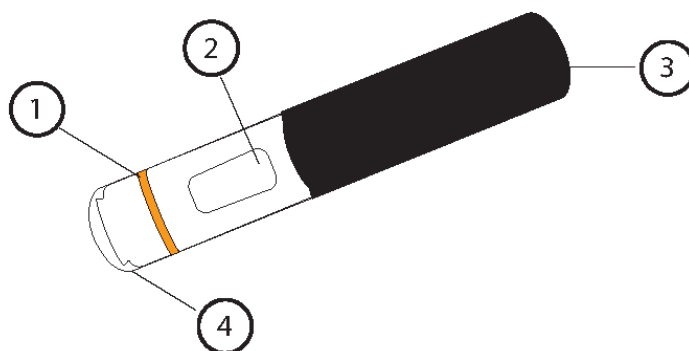
Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

CIMZIA INJEKCIJOS VARTOJIMO INSTRUKCIJOS, NAUDOJANT UŽPILDYTĄ ŠVIRKŠTIKLĮ

Atitinkamai apmokyti Jūs injekciją galite atlikti patys arba vaistą gali suleisti kitas asmuo, pvz., šeimos narys ar draugas. Toliau paaiškinama, kaip naudojant užpildytą švirkštiklį (*AutoClicks*) suleisti Cimzia. Atidžiai perskaitykite instrukcijas ir viską atlikite iš eilės, kaip nurodyta. Kaip patiems susileisti vaisto, Jus apmokys gydytojas ar sveikatos priežiūros specialistas. Nemėginkite susileisti vaisto, kol nebūsate tikras, kad supratote, kaip pasiruošti ir atlikti injekciją.

Toliau pateikta *AutoClicks* užpildyto švirkštiklio schema.



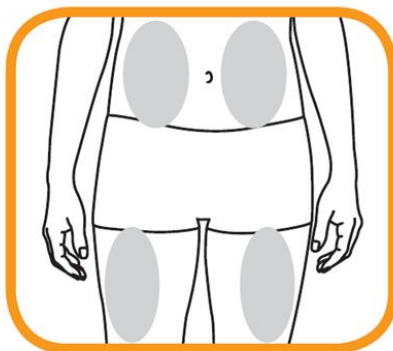
- 1: Oranžinė juostelė
- 2: Apžiūros langelis
- 3: Juoda rankenėlė
- 4: Skaidrusis dangtelis

1. Pasiruošimas

- Išimkite Cimzia pakuotę iš šaldytuvo.
 - Jei nėra sandariklio ar jis sulaužytas – nevartokite ir kreipkitės į vaistininką.
- Išimkite iš Cimzia pakuotės ir padėkite ant švaraus plokščio paviršiaus šiuos daiktus:
 - Vieną arba du *AutoClicks* užpildytą švirkštiklį (-ius), priklausomai nuo paskirtos dozės.
 - Vieną arba du alkoholiu sumirkytą tamponą (-us).
- Patikrinkite tinkamumo laiką ant užpildyto švirkštiklio ir pakuotės. Ant užpildyto švirkštiklio ir pakuotės po užrašais „Tinka iki“ ar „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Cimzia vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Palaikykite kol *AutoClicks* užpildytas švirkštiklis (-iai) pasieks kambario temperatūrą. Tai užtruks 30-45 minutes. Tai padės sumažinti diskomfortą injekcijos metu.
 - Nešildykite vaisto – tegul jis sušyla pats.
- Nenuimkite adatos dangtelio, kol nebūsate pasiruošę leisti vaisto.
- Gerai nusiplaukite rankas.

2. Injekcijos vietos parinkimas ir paruošimas

- Parinkite vietą injekcijai ant šlaunies ar pilvo.



- Kiekvieną injekciją reikia atlikti kitoje vietoje.
 - Negalima leisti vaisto ten, kur oda paraudusi, yra mėlynė ar sukietėjimas.
 - Nuvalykite injekcijos vietą tamponu, sumirkytu alkoholiu, sukamuoju judesiu, pradėdami nuo centro link išorės.
 - Daugiau nelieskite nuvalytos vietos.

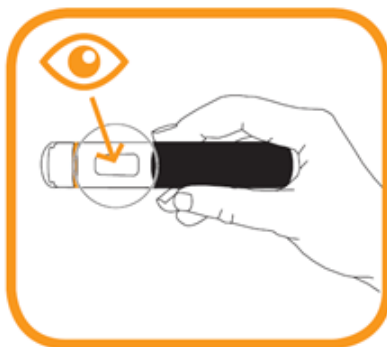
3. Injekcija

- *AutoClicks* Užpildytas švirkštiklis pagamintas veikti tiksliai ir saugiai. Tačiau, jeigu bet kuris žingsnis yra neteisingas arba abejojate dėl vaisto suleidimo procedūros, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Nekratykite užpildyto švirkštiklio.



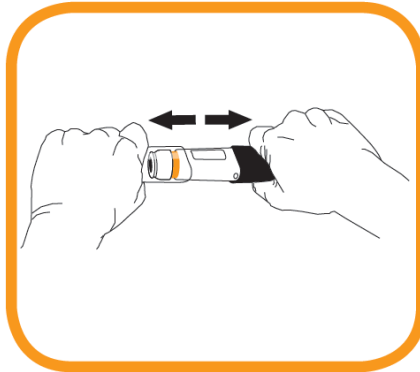
Patikrinkite vaistą per apžiūros langelį.

- Nenaudokite užpildyto švirkštiklio jeigu tirpalo spalva pakitusi, jis yra drumstas arba jame galite pamatyti dalelių.
- Galite pamatyti oro burbuliukų. Tai yra normalu. Tirpalo suleidimas po oda kartu su jame esančiais oro burbuliukais yra nekenksmingas.



- Viena ranka tvirtai laikykite užpildytą švirkštiklį už juodos rankenėlės.

- Kita ranka suimkite skaidrų dangtelį ir tiesiai traukdami jį nuimkite. Nuimdami dangtelį nesukite jo, nes gali įstrigti vidinis mechanizmas.



- Nuėmus dangtelį, sulaukite per 5 min. **Nekeiskite dangtelio.**
- Net ir nematomas adatos galiukas dabar yra atidengtas. Nebandykite liesti adatos, nes ji gali aktyvuoti užpildytą švirkstiklį.
- Uždėkite užpildytą švirkstiklį tiesiai (90 laipsnių kampu) ant odos, kuri anksčiau buvo nuvalyta („Injekcijos vieta“).



- Prispauskite užpildytą švirkstiklį tvirtai prie odos. Injekcija prasideda kai pasigirdi pirmasis „trakstelėjimas“ ir išnyksta oranžinė juostelė ant užpildyto švirkstiklio apačios.



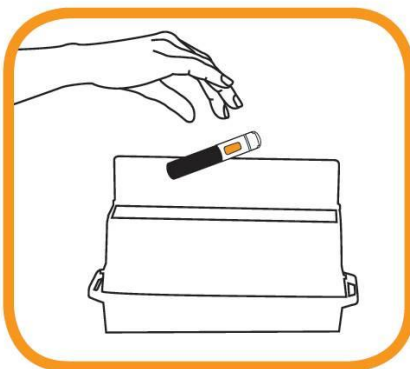
- Tvirtai laikykite užpildytą švirkštiklį tvirtai prispaustą prie odos, kol išgirsite antrąją „trakstelėjimą“ ir apžiūros langelis taps oranžinis. Tai gali užtrukti iki 15 sekundžių. Šiuo metu injekcija bus baigta. Jei apžiūros langelis tapo oranžinis ir išgirdote antrąją „trakstelėjimą“, tai reiškia, kad injekcija baigta. Jeigu abejojate dėl vaisto injekcijos procedūros, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Nebandykite pakartoti injekcijos nepasitarę su gydytoju arba vaistininku.



- Adata automatiškai sugrįš į tuščią švirkštiklį. Nebandykite liesti adatos.
- Dabar galite nuimti panaudotą švirkštiklį, atsargiai ištraukdami švirkštiklį iš odos.
- Prispauskite marlės gabalėlį prie injekcijos vietos ir palaikykite keletą sekundžių.
 - Netrinkite injekcijos vietos.
 - Jei reikia, injekcijos vietą galite užklijuoti lipniu tvarsčiu.

4. Po naudojimo

- Negalima pakartotinai naudoti švirkštiklio. Dangtelio pakeisti nereikia.
- Atlikę injekciją, tuoj pat išmeskite panaudotą (-us) švirkštiklį (-ius) į specialią talpyklę, kaip Jums nurodė gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas.



- Laikykite talpyklę vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Jeigu jums reikia suleisti antrą injekciją, kaip nurodė Jūsų gydytojas, kartokite injekcijos atlikimo procesą pradedant nuo 2 žingsnio.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Cimzia 200 mg injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise certolizumabas pegolas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Cimzia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Cimzia
3. Kaip vartoti Cimzia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Cimzia
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Gydytojas Jums duos paciento priminimo kortelę. Šioje kortelėje yra svarbi informacija apie saugų vaisto vartojimą, kurią Jūs turite žinoti prieš vartodami Cimzia ir gydymo Cimzia metu. Turėkite šią paciento priminimo kortelę su savimi.

1. Kas yra Cimzia ir kam jis vartojamas

Cimzia veiklioji medžiaga yra certolizumabas pegolas, žmogaus antikūno fragmentas. Antikūnai yra baltymai, kurie specifiskai atpažįsta ir sujungia kitus baltymus. Cimzia sujungia specifinį baltymą, vadinamą naviko nekrozės faktoriumi alfa (NNFα). Tuo būdu Cimzia blokuoja šį NNFα ir tai sušvelnina uždegimines ligas, tokias kaip reumatoidinis artritas, ašinis spondiloartritas, psoriazinis artritas ir psoriazė. Vaistai, kurie jungiasi su NNFα, taip pat yra vadinami NNF blokatoriais.

Cimzia vartojamas suaugusiesiems nuo šių uždegiminių ligų:

- **reumatoidinio artrito,**
- **ašinio spondiloartrito** (įskaitant ankilozinį spondilitą ir ašinį spondiloartritą be radiografinių ankilozinio spondilito požymių),
- **psoriazinio artrito**
- **plokštelinė psoriazė.**

Reumatoidinis artritas

Cimzia vartojamas reumatoidinio artrito gydymui. Reumatoidinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga. Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ir sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, Jums iš pradžių gali būti skiriama kito vaisto, paprastai metotreksato. Jeigu atsakas gydant šiuo vaistu būtų nepakankamai geras, reumatoidinio artrito gydymui Jums Cimzia bus skiriama kartu su metotreksatu. Jei gydytojas nuspręs, kad metotreksatas yra netinkamas, Cimzia gali būti paskirtas vienas.

Cimzia kartu su metotreksatu taip pat gali būti vartojamas sunkaus, aktyvaus ir progresuojančio reumatoidinio artrito gydymui, kuris iki tol dar nebuvo gydytas metotreksatu ar kitais vaistais.

Cimzia, kurį Jūs vartosite kartu su metotreksatu, yra skiriamas, kad:

- palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus,
- sulėtintų ligos sukeltą sąnarių kremzlės ir kaulo struktūrinį pakenkimą,
- pagerintų Jūsų fizinę funkciją ir galėjimą atlikti kasdieninius darbus.

Ankilozinis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiografinių ankilozinio spondilito požymių
Cimzia vartojamas sunkaus aktyvaus ankilozinio spondilito ir ašinio spondiloartrito be radiografinių ankilozinio spondilito požymių (kartais vadinamo ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių) gydymui. Šios ligos yra uždegiminės stuburo ligos. Jeigu sergate ankiloziniu spondilitu arba ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių, Jums iš pradžių bus skiriama kitų vaistų. Jeigu atsakas gydant tais vaistais būtų nepakankamai geras, Jums Cimzia gali būti skiriamas, kad:

- palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus,
- pagerintų Jūsų fizinę funkciją ir galėjimą atlikti kasdieninius darbus.

Psoriazinis artritas

Cimzia vartojamas psoriazinio artrito gydymui. Psoriazinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga, dažniausiai lydimą žvynelinės. Jeigu Jums yra aktyvus psoriazinis artritas, Jums iš pradžių bus skiriama kitų vaistų, paprastai metotreksato. Jeigu atsakas gydant tais vaistais būtų nepakankamai geras, Jums Cimzia bus skiriamas kartu su metotreksatu, kad:

- palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus,
- pagerintų Jūsų fizinę funkciją ir galėjimą atlikti kasdieninius darbus.

Jei gydytojas nuspręs, kad metotreksatas yra netinkamas, Cimzia gali būti paskirtas vienas.

Plokštelinė psoriazė

Cimzia vartojamas vidutinio sunkumo ir sunkiai plokštelinei psoriazei gydyti. Plokštelinė psoriazė – tai uždegiminė odos liga, kuri taip pat gali paveikti galvos odą ir nagus.

Cimzia vartojamas odos uždegimui ir kitiems Jūsų ligos požymiams bei simptomams švelninti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Cimzia

Cimzia vartoti DRAUDŽIAMA:

- jeigu yra **ALERGIJA** (padidėjęs jautrumas) certolizumabui pegolui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums yra sunki infekcinė liga, įskaitant aktyvią **TUBERKULIOZĖS (TB)** formą;
- jeigu sergate vidutinio sunkumo ar sunkiu **ŠIRDIES NEPAKANKAMUMU**. Pasakykite gydytojui, jei sirgote ar sergate sunkia širdies liga.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite savo gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Cimzia, jei tai, kas išvardyta tinka Jums:

Alerginės reakcijos

- Jei Jums pasireiškia **ALERGINĖS REAKCIJOS**, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigulys, patinimai ar bėrimas, nutraukite Cimzia vartojimą ir **NEDELSDAMI** kreipkitės į gydytoją. Kai kurios iš šių reakcijų gali pasireikšti po pirmojo Cimzia pavartojimo.
- Jei Jums kada nors buvo pasireiškusi alerginė reakcija į lateksą.

Infekcijos

- Jeigu Jūs sirgote **PASIKARTOJANČIOMIS ar OPORTUNISTINĖMIS INFEKCIJOMIS** ar buvo kitos būklės, kurios padidina infekcijų pavojų (pvz., gydymas imunosupresantais, vaistais, kurie mažina pajėgumą kovoti su infekcija).
- Jeigu sergate infekcine liga arba jei Jums atsiranda infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, opos, nuovargis ar dantų ligos. Gydymo Cimzia metu Jūs galite greičiau susirgti infekcine liga, įskaitant sunkią arba retais atvejais net gyvybei pavojingą ligą.
- Gydant Cimzia pasitaikė susirgimų **TUBERKULIOZE (TB)**. Jūsų gydytojas, prieš pradėdamas gydyti Cimzia, patikrins, ar neturite tuberkuliozės požymių. Bus kruopščiai surinkta anamnezė, atlikta krūtinės ląstos rentgenoskopija ir tuberkulino mėginys. Šių mėginių atlikimas turi būti įrašytas į Jūsų paciento priminimo kortelę. Jeigu diagnozuota latentinė (neaktyvi) tuberkuliozė, Jums gali prireikti paskirti atitinkamus vaistus nuo tuberkuliozės, prieš pradėdami gydytis Cimzia. Retais atvejais tuberkuliozė gali išsivystyti gydymo metu, net jeigu Jums buvo skirtas

profilaktinis gydymas nuo tuberkuliozės. Labai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jeigu kada nors sirgote tuberkulioze ar turėjote artimą kontaktą su sergančiuoju tuberkulioze. Jeigu gydymo Cimzia metu atsiranda tuberkuliozės simptomų (nuolatinis kosulys, svorio kritimas, vangumas, nedidelė temperatūra) ar susergate kita infekcija, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui.

- Jeigu esate nešiotojas ar Jums yra pavojus susirgti aktyviu **VIRUSINIU HEPATITU B**, Cimzia gali suaktyvinti hepatito B virusą (HBV) žmonėms, kurie yra šio viruso nešiotojai. Jei taip atsitinka, turite nutraukti Cimzia vartojimą. Prieš pradėdant gydymą Cimzia, gydytojas turi ištirti Jus dėl HBV infekcijos.

Širdies nepakankamumas

- Jei sergate lengvu **ŠIRDIES NEPAKANKAMUMU** ir gydotės Cimzia, gydytojas turi atidžiai stebėti Jūsų širdies būklę. Svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jei sergate ar sirgote sunkia širdies liga. Jei Jums pasireiškia naujų širdies nepakankamumo požymių ar sustiprėja esami simptomai (pvz., dusulys ar kojų patinimas), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Gydytojas nuspręs, ar reikia nutraukti gydymą Cimzia.

Vėžys

- Nedažnai, bet gauta pranešimų apie susirgimus tam tikromis **VĖŽIO** formomis, gydant Cimzia ar kitais NNF blokatoriais. Ilgai sergantiems reumatoidiniu artritu yra didesnis pavojus susirgti limfinės sistemos vėžiu, vadinamu limfoma. Jeigu Jūs vartojate Cimzia, Jums gali padidėti pavojus susirgti limfoma arba kitu vėžiu. Be to, nustatyti nedažni odos vėžio (ne melanomos) atvejai pacientams, gydomiems Cimzia. Jeigu gydymo Cimzia metu atsiranda naujų odos pažeidimų ar pakinta jau esamų išvaizda, pasakykite savo gydytojui.
- Buvo pranešta apie vėžio, įskaitant reto tipo, kai kuriais atvejais mirtinų, atvejus vaikams ir paaugliams, vartojusiems NNF blokatorius (žiūrėkite toliau „Vaikams ir paaugliams“).

Kiti sutrikimai

- Gydant Cimzia gali padidėti pavojus susirgti vėžiu pacientams, sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) ar dideliems rūkaliams. Jeigu Jūs sergate LOPL ar esate didelis rūkalius, pasitarkite su gydytoju ar gydymas NNF blokatoriais Jums tinkamas.
- Jei sergate nervų sistemos ligomis, pvz., išsėtine skleroze, gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Cimzia.
- Kai kurių pacientų organizme gali nebesigaminti pakankamai kraujo ląstelių, padedančių kovoti su infekcija ar stabdyti kraujavimą. Jeigu Jums pasireiškia karščiavimas, kuris nepraeina, lengvai atsiranda kraujosruvų ar pradeda kraujuoti, jei atrodote labai išblyškęs, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Gydytojas nuspręs, ar reikia nutraukti gydymą Cimzia.
- Nedažnai, bet gali pasireikšti ligos, vadinamos raudonąja vilklige, simptomai (pvz., nuolatinis bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ir nuovargis). Jei Jums pasireiškia tokie simptomai, kreipkitės į gydytoją. Gydytojas nuspręs, ar reikia nutraukti gydymą Cimzia.

Skiepai

- Pasakykite gydytojui jei esate pasiskiepijęs ar ketinate skiepytis. Vartojant Cimzia, negalima skiepytis tam tikromis (gyvosiomis) vakcinomis.
- Skiepijimas kai kuriomis vakcinomis gali sukelti infekcines ligas. Jei nėštumo metu vartojote Cimzia, infekcinių ligų pavojus Jūsų kūdikiui gali būti padidėjęs maždaug 5 mėnesius po paskutinės nėštumo metu suvartotos dozės. Būtinai pasakykite kūdikio gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad vartojate Cimzia, ir jie nuspręs, kada Jūsų kūdikį galima skiepyti kokia nors vakcina.

Operacijos ar dantų procedūros

- Pasakykite gydytojui jei Jus ruošiamasi operuoti ar ketinate atlikti dantų procedūras. Pasakykite savo chirurgui ar dantų gydytojui, kad vartojate Cimzia ir parodykite jiems savo paciento priminimo kortelę.

Vaikams ir paaugliams

Cimzia nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų.

Kiti vaistai ir Cimzia

NEGALIMA vartoti Cimzia, jei vartojate žemiau išvardintus vaistus reumatoidiniam artritui gydyti:

- anakinros
- abatacepto

Jeigu Jums kyla klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Cimzia galima vartoti kartu su:

- metotreksatu,
- kortikosteroidais ar
- skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Cimzia galima vartoti nėštumo metu tik esant būtinybei. Jeigu esate vaisinga moteris, aptarkite su gydytoju tinkamos kontracepcijos poreikį Jums vartojant Cimzia. Moterims planuojančioms pastoti galima apsvarstyti vartoti kontracepciją 5 mėnesius po paskutinės Cimzia dozės.

Jei Jūs vartojote Cimzia nėštumo metu Jūsų kūdikiui gali būti padidėjęs pavojus susirgti infekcine liga. Prieš skiepijant Jūsų kūdikį kokia nors vakcina, būtinai pasakykite gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams apie tai, kad vartojate Cimzia (daugiau informacijos rasite skyriuje „Skiepai“).

Cimzia gali būti vartojamas žindymo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Cimzia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pavartojus Cimzia gali pasireikšti svaigulys (įskaitant kambario sukimosi pojūtį, neryškų matymą, nuovargį).

Cimzia sudėtyje yra natrio acetato ir natrio chlorido

400 mg šio vaisto sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Cimzia

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Reumatoidinis artritas

- Pradinė dozė suaugusiems, sergantiems reumatoidiniu artritu, yra 400 mg, vartojama 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis.
- Po to vartojama palaikomoji 200 mg dozė kas 2 savaites. Jeigu atsakas į gydymą vaistu pasireiškė, Jūsų gydytojas gali paskirti alternatyvią palaikomąją 400 mg dozę kas 4 savaites.
- Vartojant Cimzia kartu tęsiamas gydymas metotreksatu. Jei gydytojas nuspręs, kad metotreksato vartoti nereikia, Cimzia gali būti vartojamas vienas.

Ašinis spondiloartritas

- Pradinė dozė suaugusiems, sergantiems ašiniu spondiloartritu, yra 400 mg, vartojama 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis.
- Po to vartojama palaikomoji 200 mg dozė kas 2 savaites (nuo 6 savaitės) arba 400 mg dozė kas 4 savaites (nuo 8 savaitės), kaip nurodė Jūsų gydytojas. Jeigu vartojote Cimzia bent 1 metus ir organizmas teigiamai reagavo į vaistą, Jūsų gydytojas gali skirti sumažintą palaikomąją 200 mg kas 4 savaites dozę.

Psoriazinis artritas

- Pradinė dozė suaugusiems, sergantiems psoriaziniu artritu, yra 400 mg, vartojama 0, 2-ą ir 4-ą savaitėmis.
- Po to vartojama palaikomoji 200 mg dozė kas 2 savaites. Jeigu atsakas į gydymą vaistu pasireiškė, Jūsų gydytojas gali paskirti alternatyvią palaikomąją 400 mg dozę kas 4 savaites.
- Vartojant Cimzia kartu tęsiamas gydymas metotreksatu. Jei gydytojas nuspręs, kad metotreksato vartoti nereikia, Cimzia gali būti vartojamas vienas.

Plokštelinė psoriazė

- Pradinė dozė plokšteline psoriaze sergantiems suaugusiems yra 400 mg kas 2 savaites (vartojama 0, 2 ir 4 savaitėmis).
- Po to vartojama palaikomoji 200 mg dozė kas 2 savaites arba 400 mg dozė kas 2 savaites, kaip nurodyta Jūsų gydytojo.

Kaip vartoti Cimzia

Paprastai Cimzia suleidžiamas gydytojo ar sveikatos priežiūros specialisto. Cimzia suleidžiamas po oda (leisti po oda, santrumpa: s.c.) viena (200 mg dozė) ar dviem (400 mg dozė) injekcijomis. Paprastai vaistas leidžiamas šlaunies ar pilvo srityje. Negalima leisti į vietas, kuriose oda paraudusi, sumušta arba kieta.

Cimzia suleidimo nurodymai

Cimzia injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise (taip pat vadinamas „vaistas“) yra skirtas vienkartiniam vartojimui kartu su elektromechaniniu injekcijos prietaisu *ava*. Atitinkamai Jus apmokęs gydytojas gali leisti Jums patiems susileisti Cimzia. Instrukcijas, kaip suleisti Cimzia, skaitykite šio lapelio pabaigoje ir injekcijos prietaiso *ava* vartotojo vadove. Atidžiai laikykitės instrukcijų

Jeigu gydytojas leido Jums leisti vaistą savarankiškai, turėtumėte su juo susisiekti prieš toliau leisdami patys:

- praėjus 12 savaičių, jeigu sergate reumatoidiniu artritu, ašiniu spondiloartritu arba psoriaziniu artritu, arba
- praėjus 16 savaičių, jeigu sergate plokšteline psoriaze.

Tai reikalinga tam, kad gydytojas galėtų nustatyti, ar Cimzia Jums veiksminga ir ar reikia kokio nors kito gydymo.

Ką daryti pavartojus per didelę Cimzia dozę?

Jei gydytojas leido Jums patiems susileisti Cimzia ir Jūs atsitiktinai susileidote vaisto daugiau, nei paskirta, pasakykite apie tai gydytojui. Visada su savimi turėkite paciento priminimo kortelę ir Cimzia pakuotę, net ir tuščią.

Pamiršus pavartoti Cimzia

Jei gydytojas leido Jums patiems susileisti Cimzia ir Jūs pamiršote susileisti vaisto, kitą dozę susileiskite, kai tik prisiminsite ir kreipkitės į savo gydytoją informacijos. Kitą dozę susileiskite, kaip buvote pamokyti. Tada pasikalbėkite su gydytoju ir tolesnes dozes leiskitės pagal nurodymus.

Nustojus vartoti Cimzia

Nenutraukite gydymo Cimzia, pirmiau nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

NEDELSAMI pasakykite gydytojui, jei pastebėjote bet kurį iš toliau išvardytų šalutinių reiškinių:

- sunkų bėrimą, dilgėlinę ar kitus alerginės reakcijos požymius (urtikarija);
- patinusį veidą, plaštakas, pėdas (angioedema);

- sunkumą alsuojant ir ryjant (daugybė priežasčių šiems simptomams);
- dusulį po fizinės įtampos ar gulint arba pėdų patinimą (širdies nepakankamumas);
- kraujodaros sutrikimo požymius, pvz., nuolatinį karščiavimą, kraujosruvas, kraujavimą, odos blyškumą (pancitopenija, anemija, trombocitų skaičiaus sumažėjimas, baltųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas);
- sunkius odos bėrimus. Jie gali pasireikšti kaip rausvos taikinio formos dėmelės ar apskriti ploteliai, dažnai su centre esančia pūslele, atsirandantys ant liemens, odos lupimasis, opos burnoje, ryklėje, nosyje, lytiniuose organuose ir akyse; prieš tai gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (Stivenso-Džonsono sindromas).

KIEK GALIMA GREIČIAU pasakykite gydytojui, jei pastebėjote bet kurią iš toliau išvardytų šalutinių reiškinių:

- infekcijos požymius, pvz., karščiavimą, negalavimą, opas, dantų ligas, deginimą šlapinantis;
- silpnumą ar nuovargį;
- kosulį;
- spengimą ausyse;
- nutirpimą;
- dvejinimąsi akyse;
- silpnumą rankose ar kojose;
- guzus ar negyjančias opas.

Anksčiau aprašyti simptomai gali būti dėl Cimzia šalutinio poveikio, kuris išvardytas toliau:

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- bakterinės infekcijos bet kurioje vietoje (supūliavimai);
- virusinės infekcijos (įskaitant paprastąją pūslelinę, juosiančiąją pūslelinę ir gripą);
- karščiavimas;
- aukštas kraujospūdis;
- bėrimas ar niežėjimas;
- galvos skausmas (įskaitant migreną);
- jutimo sutrikimai, pvz., tirpimas, dilgčiojimas, deginimo jausmas;
- silpnumas ir bendra bloga savijauta;
- skausmas;
- kraujo sistemos sutrikimai;
- kepenų negalavimai;
- reakcijos injekcijos vietoje;
- pykinimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- alerginės būklės, įskaitant alerginį rinitą ir alergines reakcijas į vaistą (įskaitant anafilaksinį šoką);
- antikūnai nukreipti prieš sveikus audinius;
- kraujo ir limfinės sistemos vėžiai, tokie kaip limfoma ir leukemija;
- pilnavidurių organų vėžiai;
- odos vėžiai, priešvėžiniai odos pažeidimai;
- gerybiniai (nepiktybiniai) augliai ir cistos (įskaitant odos);
- širdies negalavimai, įskaitant širdies raumens silpnumą, širdies nepakankamumą, miokardo infarktą, diskomfortą ar spaudimą krūtinėje, širdies ritmo sutrikimus, įskaitant nereguliarių širdies plakimą;
- edema (veido ar kojų patinimas);
- raudonosios vilkligės (imuninės sistemos/jungiamojo audinio ligos) simptomai (sąnarių skausmas, odos bėrimas, padidėjęs jautrumas šviesai ir karščiavimas);
- kraujagyslių uždegimas;
- sepsis (sunki infekcija, dėl kurios gali atsirasti organų nepakankamumas, šokas ar ištikti mirtis);
- tuberkuliozė;

- grybelinės infekcijos (atsiranda, kai sumažėja pajėgumas kovoti su infekcija);
- kvėpavimo organų sutrikimai ir uždegimas (įskaitant astmą, dusulį, kosulį, sinusų užgulimą, pleuritą ar apsunkintą kvėpavimą);
- pilvo negalavimai, įskaitant skysčių rinkimąsi pilvo ertmėje, opas (įskaitant burnos opas), perforaciją, pilvo pūtimą, rėmenį, skrandžio sutrikimą, burnos džiūvimą;
- tulžies negalavimai;
- raumenų negalavimai, įskaitant padidėjusį raumenų fermentų aktyvumą;
- įvairių druskų kiekio kraujyje pokyčiai;
- cholesterolio ir riebalų kraujyje pokyčiai;
- kraujo krešuliai venose ar plaučiuose;
- kraujavimas ar kraujosruvos;
- kraujo ląstelių skaičiaus pokyčiai, įskaitant mažą raudonųjų kraujo kūnelių skaičių (anemija), mažą ar padidėjusį trombocitų skaičių;
- limfmazgių patinimas;
- į gripą panašūs simptomai, šalčio krėtimas, pakitęs temperatūros pojūtis, naktinis prakaitavimas, veido paraudimas;
- nerimas ir nuotaikos sutrikimai, pvz., depresija, apetito sutrikimas, svorio pokyčiai;
- spengimas ausyse;
- svaigimas (*vertigo*);
- silpnumo jausmas, įskaitant sąmonės praradimą;
- galūnių nervų sutrikimai, įskaitant tirpimą, badymą, deginimo pojūtį, svaigulį, tremorą;
- odos pažeidimai, pvz., naujai prasidėjusi žvynelinė ar jos pablogėjimas, odos uždegimas (pvz., egzema), prakaito liaukų sutrikimai, opos, padidėjęs jautrumas šviesai, aknė, nuplikimas, odos spalvos pokyčiai, nagų susiskaidymas, odos sausumas ir sužeidimai;
- pablogėjęs gijimas;
- inkstų ir šlapimo takų negalavimai, įskaitant inkstų funkcijos sutrikimą, kraują šlapime ir šlapinimosi sutrikimus;
- mėnesinių ciklo sutrikimai, įskaitant kraujavimo nebuvimą ar smarkų bei nereguliarų kraujavimą;
- krūtų sutrikimai;
- akių ir akies voko uždegimas, matymo sutrikimai, ašarojimo sutrikimai;
- kai kurių kraujo rodiklių padidėjimas (šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas);
- pailgėjęs krešėjimo laikas.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- virškinimo trakto vėžys, melanoma;
- plaučių uždegimas (intersticinė plaučių liga, pneumonitas);
- insultas, kraujagyslių užsikimšimas (arteriosklerozė), prasta kraujo apytaka, kuri sukelia kojų ir rankų pirštų tirpimą bei pabalimą (Reino fenomenas), odos spalvos pokyčiai odos marmuruotumas, mažos venos, esančios šalia odos paviršiaus gali tapti matomos;
- širdiplėvės uždegimas;
- širdies aritmija;
- padidėjusi blužnis;
- padidėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius;
- morfologiniai baltųjų kraujo ląstelių pokyčiai;
- akmenų susidarymas tulžies pūsleje;
- inkstų funkcijos sutrikimas (įskaitant nefritą);
- imuninės sistemos sutrikimai, pvz., sarkoidozė (išbėrimas, sąnarių skausmas, karščiavimas), seruminė liga, riebalinio audinio uždegimas, angioneurotinė edema (lūpų, veido, gerklės patinimas);
- skydliaukės sutrikimai (gūžys, nuovargis, svorio netekimas);
- padidėjęs geležies kiekis organizme;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis;
- mėginimas nusižudyti, klaidėsiai, psichikos sutrikimai;
- klausos, regos ar veido nervų uždegimas, sutrikusi koordinacija ar pusiausvyra;

- padidėjęs virškinimo trakto judrumas;
- fistulė (kanalas, jungiantis vieną organą su kitu) (bet kurios vietos);
- burnos sutrikimai, įskaitant skausmą ryjant;
- odos lupimasis, pūslių ant odos, plaukų struktūros pokyčiai;
- lytinės funkcijos sutrikimai;
- traukuliai;
- būklės, vadinamos dermatomiozitu (pasireiškiančios kaip odos bėrimas, stebimas kartu su raumenų silpnumu), pasunkėjimas;
- Stivenso-Džonsono sindromas (sunki odos būklė, kurios ankstyvieji požymiai yra bendras negalavimas, karščiavimas, galvos skausmas ir bėrimas);
- uždegiminis odos bėrimas (daugiaformė eritema).
- lichenoidinės reakcijos (niežintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje)

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- išsėtinė sklerozė*;
- *Guillan-Barre* sindromas*;
- Merkelio ląstelių karcinoma (tam tikro tipo odos vėžys)*.
- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia violetiniais odos pažeidimais.

*Šie reiškiniai buvo susiję su šios klasės vaistų vartojimu, bet paplitimo dažnis, vartojant Cimzia, nežinomas.

Kitas šalutinis poveikis

Cimzia gydant kitas ligas, pastebėtas toks nedažnas šalutinis poveikis:

- skrandžio ir žarnų stenozė (virškinimo trakto dalies susiaurėjimas);
- virškinimo trakto obstrukcija (virškinimo trakto užsikimšimas);
- bendros fizinės sveikatos būklės pablogėjimas;
- savaiminis persileidimas;
- azoospermija (nesigamina sėkla).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Cimzia

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir dozės skaičiuoklio užtaiso po „Tinka iki“ ar „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Dozės skaičiuoklio užtaisą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Dozės skaičiuoklio užtaisai gali būti laikomi kambario temperatūroje (iki 25 °C) vieną iki 10 dienų laikotarpį, apsaugant nuo šviesos. Šiam laikotarpiui pasibaigus dozės skaičiuoklio užtaisus **būtina panaudoti arba išmesti**.

Nevartokite šio vaisto, jeigu tirpalo spalva pakitusi, jis yra drumstas arba jame matosi priemaišų dalelių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Cimzia sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra certolizumabas pegolas. Kiekviename 1 ml dozės skaičiuoklio užtaise yra 200 mg certolizumabo pegolo.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio acetatas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyriuje „Cimzia sudėtyje yra natrio acetato ir natrio chlorido“).

Cimzia išvaizda ir kiekis pakuotėje

Cimzia tiekiamas injekcinio tirpalo pavidalu paruoštame vartoti dozės skaičiuoklio užtaise. Dozės skaičiuoklio užtaisas turi būti naudojamas su elektromechaniniu injekcijos prietaisu *ava*. Prietaisas yra pateikiamas atskirai. Tirpalas yra skaidrus ar opalescuojantis, bespalvis arba geltonas.

Vienoje Cimzia pakuotėje yra:

- du tirpalu užpildyti dozės skaičiuoklio užtaimai ir
- du alkoholiu sumirkyti tamponai (skirti nuvalyti injekcijos vietai).

Gali būti 2 dozės skaičiuoklio užtaisų ir 2 alkoholiu sumirkytų tamponų pakuotės ir sudėtinės pakuotės, kuriose yra 6 (3 pakuotės po 2) dozės skaičiuoklio užtaimai ir 6 (3 pakuotės po 2) alkoholiu sumirkyti tamponai ir sudėtinės pakuotės, kuriose yra 10 (5 pakuotės po 2) dozės skaičiuoklio užtaisų ir 10 (5 pakuotės po 2) alkoholiu sumirkytų tamponų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Briuselis
Belgija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM/mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

CIMZIA INJEKCIJOS VARTOJIMO INSTRUKCIJOS, NAUDOJANT DOZĖS SKAIČIUOKLIO UŽTAISĄ

Svarbi informacija

Atidžiai perskaitykite žemiau esančias instrukcijas – jos paaiškina kaip suleisti Cimzia, naudojant dozės skaičiuoklio užtaisą. Dozės skaičiuoklio užtaisas taip pat vadinamas „vaistas“.

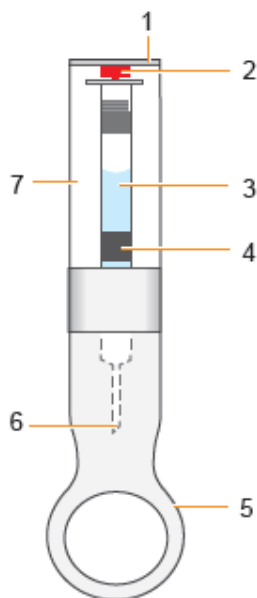
- Vaistas turi būti vartojamas kartu su elektromechaniniu injekcijos prietaisu *ava*, kuris pateikiamas atskirai.
- **Jūs taip pat turite atidžiai perskaityti visas instrukcijas *ava* vartotojo vadove.**

Jūs galite atlikti injekciją patys arba injekciją gali atlikti kažkas kitas (slaugytojas).

Jeigu Jūsų gydytojas sako, kad Jūs galite susileisti patys, pirmiausia Jūs turite būti visiškai apmokyti.

- Gydytojas arba slaugytojas Jus apmokys kaip suleisti vaistą.
- Jeigu kažkas neaišku – kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

Vaistas: dozės skaičiuoklio užtaisas



1. Galinis dangtelis
2. Vaisto lygio indikatorius
3. Švirkštas
4. Vaisto informacijos lustas
5. Adatos dangtelis
6. Adata (dangtelio viduje)
7. Vaisto korpusas

Injekcijos prietaisas: *ava*



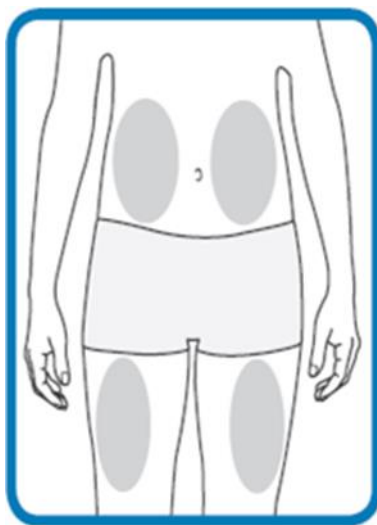
1.  Įjungimo/Išjungimo mygtukas
2.  Starto/Pauzės mygtukas
3. Užtaiso/Injekcijos jungtis
4. Odos jutiklis (odos jutiklis aptinka kada injekcijos jungtis yra pilnai prisilietusi prie Jūsų odos).
5. Slinkties ratukas (reguluoti injekcijos leidimo greitį)
6. Informacijos ekranas
7. Micro-USB jungtis

1. Pasiruošimas

- Išimkite Cimzia pakuotę iš šaldytuvo.
 - Jei nėra sandariklio ar jis sulaužytas – nevartokite ir kreipkitės į vaistininką.
- Išimkite iš Cimzia pakuotės ir padėkite ant švaraus plokščio paviršiaus šiuos daiktus:
 - Vieną arba du vaisto užtaisą (-us), priklausomai nuo paskirtos dozės
 - Vieną arba du alkoholiu sumirkytą tamponą (-us)
- Patikrinkite tinkamumo laiką ant vaisto ir pakuotės. Ant pakuotės ir vaisto po užrašu „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Cimzia vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Palaikykite vaistą, kol jis pasieks kambario temperatūrą. Tai užtruks 30-45 minutes. Tai padės sumažinti diskomfortą injekcijos metu.
 - Nešildykite vaisto – tegul jis sušyla pats.
 - Nuvalykite bet kokią ant užtaiso išorės susidariusį kondensatą, naudodami švarią ir sausą servetėlę.
- Nenuimkite adatos dangtelio tol, kol *ava* instrukcijos nurodys tai padaryti.
- Gerai nusiplaukite rankas.

2. Injekcijos vietos parinkimas ir paruošimas

- Parinkite vietą injekcijai ant šlaunies ar pilvo.



- Kiekvieną naują injekciją reikia atlikti kitoje vietoje.
 - Negalima leisti vaisto ten, kur oda paraudusi, yra mėlynė ar sukietėjimas.
 - Nuvalykite injekcijos vietą tamponu, sumirkytu alkoholiu, sukamuoju judesiu, pradėdami nuo centro link išorės.
 - Prieš leidžiant vaisto daugiau nelieskite nuvalytos vietos.

3. Vaisto suleidimas

- Jeigu nesate tikri dėl injekcijos atlikimo proceso, kreipkitės į savo gydytoją ar vaistininką.
- Nekratykite vaisto.
- Nevartokite vaisto, jeigu išėmus iš pakuotės jis nukrito.
- Įjunkite *ava*:

- Paspauskite  (Įjungimo/Išjungimo mygtuką) 1 sekundę, arba kol užsidegs ekrano šviesa ir išgirsite garsą
- “Labas” rodomas 2 sekundes – tai reiškia, kad *ava* yra įjungtas.

- Po to *ava* rodo:
 - Jūsų dabartinę dozę ir kaip dažnai reikia ją leisti,
 - Po to rodomas pranešimas, “Patikrinkite ir tada įdėkite vaistą”.



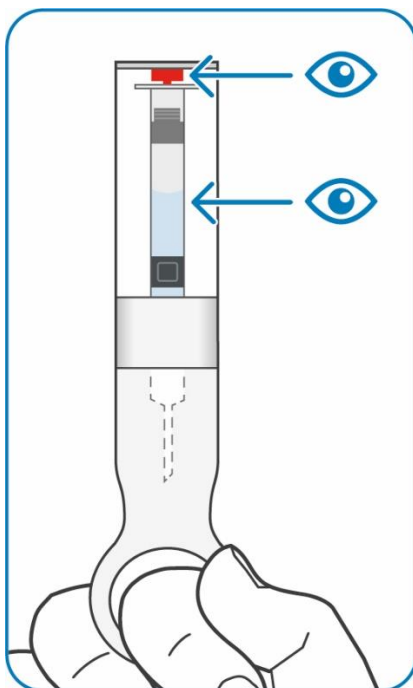
Patikrinkite vaistą per vaisto korpusą.

- Nevartokite jeigu tirpalo spalva pakitusi, jis yra drumstas arba jame galite pamatyti dalelių.
- Galite pamatyti oro burbuliukų – tai yra normalu. Tirpalo suleidimas po oda kartu su jame esančiais oro burbuliukais yra nekenksmingas.

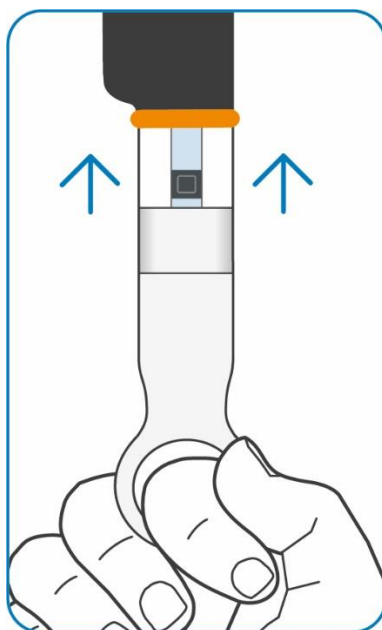


Patikrinkite, kad raudonas “vaisto lygio indikatorius” yra užtaiso viršuje.

- Vaisto sudėtyje yra 1 ml Cimzia ir jis nėra visiškai pilnas – tai yra normalu.
- Dar nenuimkite adatos dangtelio nuo vaisto.

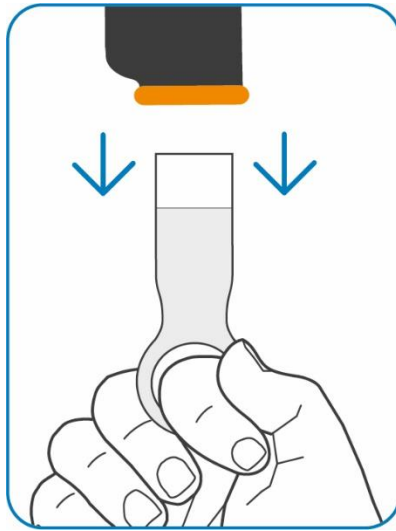


- Stipriai stumkite plokščią galinį dangtelį į vaisto/injekcijos jungtį *ava* apačioje – stumkite tol, kol išgirsite spragtelėjimą.
 - Nesukite dozės skaičiuoklio užtaiso – jis yra specialios formos, todėl teisingai atitinka.



- Atleiskite adatos dangtelį – tai leidžia *ava* patikrinti ar vaistas tinkamas vartoti. Nenuimkite adatos dangtelio.
 - “Vaistas priimtas” rodomas, jei jis yra teisingas.
 - Po trumpos pauzės *ava* automatiškai toliau trauks užtaisą.
- Dabartinis injekcijos leidimo greitis (vaisto srauto rodiklis) yra rodomas.
 - Galite pakeisti šį greitį, naudodami “slinkties ratuką” ant *ava* šono.
 - Jūs galite pasirinkti “lėčiausias”, “lėtas”, “greitas” ar “greičiausias” – tai kontroliuoja kaip greitai vaistas bus leidžiamas ir turėtų būti pasirinktas (pakoreguotas) pagal Jūsų asmeninius komforto poreikius. Jūsų gydytojas gali patarti.
- “Nuimkite ir išsaugokite adatos dangtelį” yra rodomas.
 - Nuimkite adatos dangtelį tik tada, kai esate pasiruošę suleisti vaisto.

- Kai esate pasiruošę, nuimkite adatos dangtelį stipriai traukdami jį žemyn.
 - Kai adatos dangtelis nuimtas, Jūs turite suleisti injekciją per 5 minutes. Nereikia skubėti suleisti - 5 minutės suteikia Jums pakankamai laiko. Likęs laikas rodomas ekrane.
 - **Išsaugokite adatos dangtelį** – Jums reikės jo vėliau pašalinant vaistą iš *ava*.

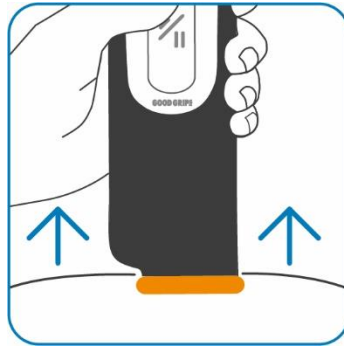


- Suraskite patogią padėtį ir atsisėskite, kad atlikti injekciją.
 - Pasistenkite atsipalaiduoti, tai padės patogiau suleisti injekciją.
- Uždėkite oranžinį odos jutiklį ant injekcijos vietos, kur ruošiatės suleisti vaisto.
 - Uždėkite *ava* stačiu kampu ant odos, ekranui žiūrint į Jus. Tai Jus užtikrins, kad injekciją atlienate teisingai.
 - Uždėkite *ava* kaip parodyta, kad galėtumėte patogiai pasiekti  (Starto/Pauzės mygtuką), nejudinant *ava*.



- Kai *ava* tvirtai prispaustas prie Jūsų odos “Kai būsite pasiruošę paspauskite > vieną kartą” yra rodomas.
- Paspauskite  (Starto/Pauzės mygtuką).
 - Laikykite *ava* tvirtai prispaustą prie odos, kol injekcija leidžiama.
 - Leidžiant injekciją nenuimkite *ava* nuo odos, siekiant užtikrinti, kad gaunate visą dozę.
 - Jei suleidimo metu *ava* netikėtai bus patrauktas nuo odos, suleidimo automatiškai sustos ir adata sugrįš atgal į *ava*. Norėdami užbaigti injekcijos atlikimą:
 - Kartokite 2 žingsnį (Injekcijos vietos parinkimas ir paruošimas), naudojant kitą injekcijos vietą
 - Tvirtai prispauskite *ava* prie odos, norėdami pradėti suleidimą dar kartą, tada
 - Paspauskite  (Starto/Pauzės mygtuką).

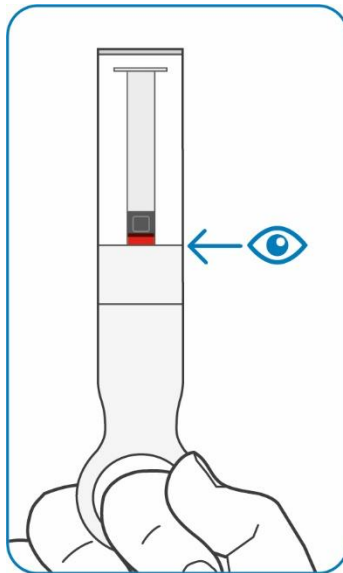
- Jeigu nesate tikri dėl injekcijos atlikimo proceso, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką. Nebandykite kartoti injekcijos atlikimo proceso nepasitarę su gydytoju arba vaistininku.
- Kai injekcijos suleidimas baigtas, *ava* ekrane rodomas pranešimas “Injekcija atlikta. Prašome patraukti nuo odos” – tada galite patraukti *ava* nuo odos.



- Prispauskite marlės gabalėlį prie injekcijos vietos ir palaikykite keletą sekundžių:
 - Netrinkite injekcijos vietos
 - Jei reikia, injekcijos vietą galite užklijuoti lipnių tvarstiu.
- Pranešimai “Adata neuždengta! Elkitės atsargiai!” ir “Prašome pakeisti adatos dangtelį” yra rodomi kol adatos dangtelis neuždedamas atgal.
- Pakeiskite adatos dangtelį.
- Atleiskite adatos dangtelį, kad *ava* galėtų išstumti naudotą vaistą.
- Kada “Pašalinkite ir išmeskite naudotą vaistą” yra rodomas, ištraukite vaistą, naudojant adatos dangtelį.



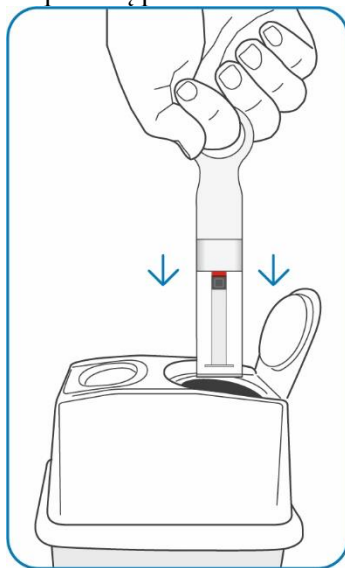
Patikrinkite ar raudonas vaisto lygio indikatorius yra užtaiso apačioje – tai rodo, kad Jūs suleidote visą injekciją. Jei indikatorius ne apačioje, kreipkitės į vaistininką.



4. Po naudojimo

- Negalima pakartotinai naudoti užtaiso.
 - Atlikę injekciją, tuoj pat išmeskite panaudotą užtaisą (-us) į specialią talpyklę, kaip Jums nurodė gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas.
 - Laikykite talpyklę vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Jeigu Jums reikia suleisti antrą injekciją, kaip nurodė Jūsų gydytojas:

- Pranešimas “Jums liko 1 injekcija” bus rodomas ekrane.
- Kartokite injekcijos atlikimo procesą pradedant nuo 2 žingsnio.



- Po naudojimo laikykite *ava* pakuotėje.