

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām pilnšķīrcē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšķīrce satur 200 mg certolizumaba pegola (*certolizumab pegol*) vienā ml.

Certolizumaba pegols ir rekombinants, humanizēts antivielas Fab' fragments pret audzēju nekrozes faktoru alfa (*tumor necrosis factor alpha*, TNFα), kas izstrādāts *Escherichia coli* un pēc tam konjugēts ar polietilēnglikolu (PEG).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz dzeltens šķīdums. Šķīduma pH ir aptuveni 4,7.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Cimzia lietošana kombinācijā ar metotreksātu (MTX) ir indicēta:

- vidēji smaga vai smaga aktīva reimatoīdā artrīta (RA) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, ja reakcija uz slimību modificējošām pretreimatisma zālēm (SMPRZ), tai skaitā MTX, nav bijusi adekvāta. Cimzia var lietot monoterapijā gadījumā, ja pacientam ir MTX nepanesība vai terapijas turpināšana ar MTX nav piemērota;
- smaga, aktīva un progresējoša RA ārstēšanai pieaugušajiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar MTX vai citām SMPRZ.

Pierādīts, ka Cimzia lietošana kombinācijā ar MTX mazina locītavu bojājuma progresēšanu, kas tiek pierādīts rentgenoloģiskos izmeklējumos, kā arī uzlabo locītavu fizioloģiskās funkcijas.

Aksiāls spondilartrīts

Cimzia ir indicēta smaga aktīva aksiāla spondilartrīta ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem, ietverot šādas indikācijas.

Ankilozējošais spondilīts (AS) (zināms arī kā aksiāls spondilartrīts ar radiogrāfisku apstiprinājumu)

Pieaugušajiem ar smagu aktīvu ankilozējošo spondilītu, ja šiem pacientiem bijusi nepietiekoša atbildes reakcija vai nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (NPL) nepanesība.

Aksiāls spondilartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma (zināms arī kā aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma)

Pieaugušajiem ar smagu aktīvu aksiālu spondilartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma, bet ar objektīvām iekaisuma pazīmēm – ar paaugstinātu C-reaktīvā olbaltuma (CRO) līmeni un/vai magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI) atradi, ja šiem pacientiem bijusi nepietiekoša atbildes reakcija uz NPL vai to nepanesība.

Psoriātisks artrīts

Cimzia lietošana kombinācijā ar MTX ir indicēta aktīva psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz ārstēšanu ar iepriekš izmantotajiem SMPRZ ir bijusi nepietiekama.

Cimzia var lietot monoterapijā gadījumā, ja pacientam ir metotreksāta nepanesība vai terapijas turpināšana ar metotreksātu nav piemērota.

Perēkļveida psoriāze

Cimzia ir indicēta vidēji smagas līdz smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšanai pieaugušajiem, kuri ir sistēmiskas terapijas kandidāti.

Papildu informāciju par terapeitisko iedarbību skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāsāk un jāuzrauga ārstiem speciālistiem, kuriem ir pieredze tādu slimību diagnostikā un ārstēšanā, kuru gadījumā ir indicēta Cimzia. Pacienti jāizsniedz īpaša Pacienta atgādinājuma kartīte.

Devas

Reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts, aksiāls spondilartīts, perēkļveida psoriāze

Piesātinājošā deva

Ieteicamā Cimzia sākuma deva pieaugušiem pacientiem ir 400 mg (ievadot kā 2 injekcijas zemādā, katra pa 200 mg) 0., 2. un 4. nedēļā. Pacienti ar reimatoīdo artrītu un psoriātisku artrītu MTX lietošana jāturpina Cimzia terapijas laikā, ja tas ir piemērots.

Uzturošā deva

Reimatoīdais artrīts

Pēc sākuma devas ieteicamā Cimzia uzturošā deva pieaugušajiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu ir 200 mg ik pēc divām nedēļām. Kad tiek panākta klīniskā atbildes reakcija, var apsvērt alternatīvu 400 mg uzturošā devas lietošanu ik pēc četrām nedēļām. MTX lietošana jāturpina Cimzia terapijas laikā, ja tas ir piemērots.

Aksiāls spondilartīts

Pēc sākuma devas ieteicamā Cimzia uzturošā deva pieaugušajiem pacientiem ar aksiālu spondilartītu ir 200 mg ik pēc divām nedēļām vai 400 mg ik pēc četrām nedēļām. Pēc vismaz 1 gada ārstēšanas ar Cimzia pacientiem ar ilgstošu remisiju var apsvērt samazinātu 200 mg uzturošo devu ik pēc 4 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Psoriātisks artrīts

Pēc sākuma devas ieteicamā Cimzia uzturošā deva pieaugušajiem pacientiem ar psoriātisku artrītu ir 200 mg ik pēc divām nedēļām. Kad tiek panākta klīniskā atbildes reakcija, var apsvērt alternatīvu 400 mg uzturošās devas lietošanu ik pēc četrām nedēļām. MTX lietošana jāturpina Cimzia terapijas laikā, ja tas ir piemērots.

Attiecībā uz iepriekš minētajām indikācijām pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 nedēļu laikā kopš ārstēšanas sākuma. Ja pacientiem pirmo 12 nedēļu laikā kopš ārstēšanas uzsākšanas nav novērota terapeitiska uzlabošanās, turpmākā terapija rūpīgi jāpārskata no jauna.

Perēkļveida psoriāze

Pēc sākuma devas Cimzia uzturošā deva pieaugušiem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi ir 200 mg ik pēc 2 nedēļām. Pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju var apsvērt 400 mg devas lietošanu ik pēc 2 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pieejamie dati par pieaugušajiem ar perēkļveida psoriāzi liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 16 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Rūpīgi jāapsver terapijas turpināšana pacientiem, kuriem nav terapeitiskas uzlabošanās pirmo 16 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Dažiem pacientiem, kam sākotnēji ir bijusi daļēja atbildes reakcija, vēlāk var panākt uzlabojumu, turpinot ārstēšanu ilgāk par 16 nedēļām.

Izlaistā deva

Pacientiem, kuri aizmirsuši ievadīt sev devu, iesakiet ievadīt nākamo Cimzia devu tiklīdz to atceras. Tad turpināt nākamās injekcijas, kā norādīts instrukcijā.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija (<18 gadu vecumu)

Cimzia drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Gados vecāki pacienti (≥65 gadu vecumu)

Devas pielāgošana nav nepieciešama. Populāciju farmakokinētikas pētījumos vecuma ietekme nav konstatēta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru un aknu darbības traucējumi

Cimzia lietošana šīm pacientu grupām nav pētīta. Ieteicamās devas nav noteiktas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Visu pilnšļirces saturu (1 ml) drīkst ievadīt tikai subkutānas injekcijas veidā. Piemērotas vietas injicēšanai ir augšstilbs vai vēders.

Pēc attiecīgas injekcijas tehnikas apmācības, kā arī, ja ārsts uzskata to par vajadzīgu un tas ir nepieciešams ārstēšanas turpināšanai, pacients drīkst izdarīt injekcijas ar pilnšļirci sev pats. Pilnšļirci ar adatas aizsargu drīkst lietot tikai veselības aprūpes speciālisti. Ārstam ir jāpārrunā ar pacientu par vispiemērotāko injekciju iepakojuma veidu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva tuberkuloze vai cita veida smaga infekcija, piemēram, sepse vai oportūnistiskas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja (III/IV klase pēc NYHA klasifikācijas) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Pacienti rūpīgi jāuzrauga, lai konstatētu infekcijas, tai skaitā tuberkulozes, pazīmes un simptomus pirms Cimzia terapijas, tās laikā un pēc tās beigām. Tā kā certolizumaba pegols no organisma var tikt pilnīgi izvadīts 5 mēnešu laikā, visā šajā periodā jāturpina pacienta novērošana (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Terapiju ar Cimzia nedrīkst sākt pacientiem ar klīniski nozīmīgu aktīvu infekciju, arī hronisku vai lokalizētu infekciju, līdz brīdim, kamēr infekcija tiek kontrolēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem rodas jauna infekcija Cimzia terapijas laikā, rūpīgi jānovēro. Ja pacientam rodas jauna smaga infekcija, Cimzia ievadīšana jāpārtrauc līdz brīdim, kad infekcija tiek kontrolēta. Ārstiem jāievēro piesardzība, apsverot Cimzia lietošanu pacientiem ar atkārtotu vai oportūnistisku infekciju anamnēzē vai medicīnisko stāvokli, kas pacientiem var veicināt infekcijas rašanos, tai skaitā vienlaicīga imūnsupresīvo līdzekļu lietošana.

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu, slimības un vienlaicīgi lietoto zāļu dēļ, infekcija var neizpausties ar tipiskiem simptomiem, tai skaitā drudzi. Tādēļ ļoti būtiska ir agra jebkādas infekcijas noteikšana, īpaši agrīna smagas infekcijas atipisko klīnisko izpausmju atpazīšana, lai mazinātu diagnozes noteikšanas un terapijas sākšanas aizkavēšanos.

Pacientiem, kas saņēmuši Cimzia, ziņots par smagām infekcijām, tai skaitā sepsi un tuberkulozi (tai skaitā miliāru, diseminētu un ekstrapulmonālu tuberkulozi), kā arī oportūnistiskām infekcijām (piemēram, histoplazmozi, nokardiju, kandidozi). Daži no šiem gadījumiem bijuši letāli.

Tuberkuloze

Pirms Cimzia terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jānovērtē aktīvas vai neaktīvas (latentas) tuberkulozes infekcijas iespēja. Šajā vērtējumā jāiekļauj detalizēta medicīniskā anamnēze pacientiem, kuriem bijusi tuberkuloze, kas iepriekš saskārušies ar pacientiem ar aktīvu tuberkulozi, kā arī pacientiem, kam iepriekš un/vai pašlaik tiek veikta imūnsupresīva terapija. Visiem pacientiem jāveic piemēroti skrīningizmeklējumi, piemēram, tuberkulīna ādas raudze un krūšu kurvja rentgenizmeklējums (var būt piemērojamas vietējās vadlīnijas). Šo izmeklējumu veikšanu ieteicams reģistrēt Pacienta atgādinājuma kartītē. Ārstiem tiek atgādināts par viltus negatīvas tuberkulīna ādas raudzes rezultātu risku, īpaši pacientiem ar smagu slimību vai imūnās sistēmas nomākumu.

Ja tiek diagnosticēta aktīva tuberkuloze pirms terapijas vai tās laikā, ārstēšanu ar Cimzia nedrīkst uzsākt un tā jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja ir aizdomas par neaktīvo („latento”) tuberkulozi, jākonsultējas ar ārstu, kuram ir pieredze tuberkulozes ārstēšanā. Visos tālāk aprakstītajos gadījumos ļoti rūpīgi jāapsver Cimzia terapijas ieguvuma/riska attiecība.

Ja tiek diagnosticēta latentā tuberkuloze, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Cimzia atbilstoši vietējiem ieteikumiem jāuzsāk piemērota prettuberkulozes terapija. Prettuberkulozes terapijas lietošana pirms Cimzia uzsākšanas jāapsver arī pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, kuriem atbilstošs ārstēšanas kurss nav apstiprināts, un pacientiem, kuriem ir nozīmīgi tuberkulozes riska faktori, neraugoties uz negatīviem latentas tuberkulozes izmeklēšanas rezultātiem. Ja iespējama latentā tuberkulozes infekcija, pirms Cimzia terapijas uzsākšanas, neraugoties uz BCG vakcinēšanu, jāapsver tuberkulozes skrīninga bioloģisko raudžu pielietošana.

Neskatoties uz iepriekšēju vai vienlaicīgu profilaktisku tuberkulozes ārstēšanu, pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, tai skaitā Cimzia, novēroja aktīvas tuberkulozes gadījumus. Dažiem pacientiem, kuriem iepriekš bija sekmīgi ārstēta aktīva tuberkuloze, ārstēšanas laikā ar Cimzia tuberkuloze atkārtojās.

Pacients jāinformē, ka, ja ārstēšanas laikā ar Cimzia vai pēc tās rodas pazīmes/simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, novājēšana/ķermeņa masas zudums, nedaudz paaugstināta ķermeņa temperatūra, apātiskums), kas liecina par tuberkulozes infekciju, viņam ir jāmeklē medicīniska palīdzība.

Vīrusa hepatīta B (BHV) reaktivizēšanās

Pacientiem, kas lietojuši TNF antagonistu, tai skaitā certolizumaba pegolu, un ir hroniski B hepatīta vīrusa nēsātāji (t.i., pozitīva reakcija virsmas antigēna testā), radusies B hepatīta reaktivizēšanās. Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls galarezultāts.

Pirms ārstēšanas ar Cimzia pacienti jāpārbauda attiecībā uz B hepatīta infekciju. Pacientiem, kuriem bijuši pozitīvi B hepatīta infekcijas testa rezultāti, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu.

BHV nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar Cimzia, visā terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc tās pabeigšanas rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas BHV infekcijas pazīmes un simptomi. Adekvāti dati par BHV nēsātāju ārstēšanu ar pretvīrusu terapiju kopā ar TNF antagonistu terapiju, lai novērstu BHV reaktivizēšanos, nav pieejami. Pacientiem, kuriem BHV reaktivizējas, Cimzia lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu balstterapiju.

Ļaundabīgas un limfoproliferatīvas slimības

Iespējamā TNF antagonistu terapijas nozīme ļaundabīgu slimību izcelsmē nav zināma. Apsverot TNF antagonistu terapiju pacientiem ar ļaundabīgu slimību anamnēzē vai terapijas turpināšanu pacientiem, kam radusies ļaundabīga slimība, jāievēro piesardzība.

Atbilstoši patreizējām zināšanām, pacientiem, kas ārstēti ar TNF antagonistiem, nevar izslēgt limfomas, leikozes vai citu ļaundabīgu procesu attīstības iespējamo risku.

Cimzia un citu TNF antagonistu klīniskos pētījumos pacientiem, kas lietoja TNF antagonistus, novēroja vairāk limfomas un citu ļaundabīgu slimību gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem, kas lietoja placebo (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par leikozes gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar TNF antagonistiem. Pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kam ir ilgstoša, augstas aktivitātes iekaisuma slimība, kas apgrūtina šī riska izvērtēšanu, pastāv paaugstināts limfomas un leikozes rašanās risks.

Pētījumi, kuros piedalītos pacienti ar ļaundabīgu slimību anamnēzē vai kuros pacientiem, kam Cimzia lietošanas laikā radusies ļaundabīga slimība, tiktu turpināta terapija, nav veikti.

Ādas vēži

Pacientiem, kurus ārstēja ar TNF antagonistiem, tai skaitā certolizumaba pegolu, ziņots par melanomu un Merkela šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicama periodiska ādas pārbaude, īpaši pacientiem ar ādas vēža riska faktoriem.

Ļaundabīgi jaunveidojumi pediatrijā

Pēcreģistrācijas laikā bērniem, pusaudžiem un jauniem cilvēkiem (līdz 22 gadu vecumam), kurus ārstēja ar TNF antagonistiem (terapijas uzsākšana ≤ 18 gadu vecuma) ir ziņots par ļaundabīgiem jaunveidojumiem, dažiem letāliem. Apmēram puse no šiem gadījumiem bija limfomas. Citi gadījumi ietvēra dažādus ļaundabīgus jaunveidojumus, ieskaitot retus ļaundabīgus jaunveidojumus, parasti saistītus ar imūnsupresiju. Ļaundabīgu jaunveidojumu attīstības risku bērniem un pusaudžiem, kurus ārstē ar TNF antagonistiem, izslēgt nevar.

Pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par reti hepatolienālas T-šūnu limfomas (*hepatosplenic T-cell lymphoma*, HSTCL) gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar TNF antagonistiem. Šim reti sastopamajam T-šūnu limfomas veidam ir ļoti agresīva slimības gaita, un tā parasti beidzas letāli. Lielākā daļa no šiem ar TNF antagonistu lietošanu saistītiem gadījumiem atklāti pusaudžiem un jauniem pieaugušiem vīriešiem ar Krona slimību vai čūlaino kolītu. Gandrīz visi no šiem pacientiem pirms vai slimības diagnozes noteikšanas laikā vienlaikus ar TNF antagonistiem saņēma imūnsupresantus azatiopriņu un/vai 6-merkaptopurīnu. Pacientiem, kas ārstēti ar Cimzia, nevar izslēgt hepatolienālas T-šūnu limfomas risku.

Hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS)

Klīniskās izpētes pētījumā, novērtējot cita TNF antagonista (influximab) lietošanu pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), tika ziņots par biežākiem ļaundabīgiem audzējiem galvenokārt plaušās, galvā un kaklā pacientiem, kas ārstēti ar influximab, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Visi pacienti iepriekš bijuši intensīvi smēķētāji. Tādēļ jāievēro piesardzība, nozīmējot jebkādu TNF antagonistu HOPS pacientiem, kā arī pacientiem, kam intensīvās smēķēšanas dēļ ir paaugstināts ļaundabīgu audzēju risks.

Sastrēguma sirds mazspēja

Cimzia lietošana ir kontrindicēta vidēji smagas vai smagas sirds mazspējas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Cita TNF antagonista klīniskā pētījumā novērota sastrēguma sirds mazspējas pasliktināšanās un palielināta sastrēguma sirds mazspējas izraisīta mirstība. Par sastrēguma sirds mazspēju ziņots arī reimatoīdā artrīta pacientiem, kas lietojuši Cimzia. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II klase pēc NYHA klasifikācijas) Cimzia jālieto piesardzīgi. Pacientiem, kam sastrēguma sirds mazspēja rodas no jauna vai pasliktinās sirds mazspējas simptomi, Cimzia lietošana jāpārtrauc.

Hematoloģiskās reakcijas

Ziņojumi par pancitopēniju, tai skaitā aplastisko anēmiju, TNF antagonistu terapijas laikā saņemti reti. Cimzia lietošanas laikā ziņots par asins un limfātiskās sistēmas blakusparādībām, tai skaitā medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, leukopēniju, pancitopēniju, trombocitopēniju) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visiem pacientiem jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja Cimzia lietošanas laikā rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par asins patoloģiju vai infekciju (piemēram, pastāvīgs drudzis, asinsizplūdumi, asiņošana, bālums). Pacientiem, kuriem apstiprināta nozīmīga hematoloģiska patoloģija, jāapsver Cimzia terapijas pārtraukšana.

Neiroloģiskas komplikācijas

TNF antagonistu lietošana bija saistīta ar retiem demielinizējošas slimības, tai skaitā multiplās sklerozes, klīnisko simptomu un/vai radiogrāfisko izpausmju paasinājuma vai jauniem gadījumiem. Pirms Cimzia terapijas uzsākšanas rūpīgi jāapsver ārstēšanas ar TNF antagonistiem risks un ieguvums pacientiem ar jau esošu vai nesen sākušos demielinizējošu slimību. Pacientiem, kas lietojuši Cimzia, retos gadījumos ziņots par neiroloģiskiem traucējumiem, tai skaitā krampjiem, neirītu un perifēru neiropātiju.

Paaugstināta jutība

Pēc Cimzia ievadīšanas retos gadījumos ir ziņots par smagām paaugstinātas jutības reakcijām. Dažas no šīm reakcijām parādījās pēc pirmās Cimzia lietošanas. Ja rodas smaga reakcija, Cimzia lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša terapija.

Dati par Cimzia lietošanu pacientiem, kam ir bijusi smaga paaugstinātas jutības reakcija pret citu TNF antagonistu, ir ierobežoti; šiem pacientiem jāievēro piesardzība.

Jutība pret lateksu

Cimzia pilnšļirces adatas aizsargierīce noņemamā uzgaļa iekšpusē satur dabīgā lateksa gumijas atvasinājumu (skatīt 6.5. apakšpunktu). Saskare ar dabīgā lateksa gumiju var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas personām, kuras ir jutīgas pret lateksu. Līdz šim Cimzia pilnšļirces adatas aizsargierīces noņemamā uzgalī dabīgā lateksa gumija nav konstatēta. Tomēr, pret lateksu jutīgiem indivīdiem nevar pilnībā izslēgt iespējamo paaugstinātas jutības reakciju rašanās risku.

Imūnsupresija

Tā kā audzēju nekrozes faktors (TNF) mediē iekaisumu un modulē šūnu imūnās atbildes reakcijas, pastāv iespēja, ka TNF antagonisti, arī Cimzia, nomāc imūno sistēmu, ietekmējot pacienta aizsardzību pret infekcijām un ļaundabīgām slimībām.

Autoimunitāte

Terapija ar Cimzia var izraisīt antinukleāro antivielu (ANA) un, retāk, sarkanajai vilkēdei līdzīga sindroma rašanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ilgtermiņa Cimzia terapijas ietekme uz autoimūno slimību rašanos nav zināma. Ja pacientam pēc terapijas ar Cimzia rodas simptomi, kas liecina par sarkanajai vilkēdei līdzīgu sindromu, terapija jāpārtrauc. Cimzia lietošana pacientiem ar sarkano vilkēdi nav īpaši pētīta (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vakcinēšana

Pacientus, kuri ārstēti ar Cimzia, var vakcinēt, izņemot vakcinēšanu ar dzīvām vakcīnām. Dati par atbildes reakciju uz vakcinēšanu ar dzīvām vakcīnām vai sekundāru inficēšanos pēc dzīvas vakcīnas ievadīšanas pacientiem, kuri saņem Cimzia, nav pieejami. Dzīvas vakcīnas nedrīkst ievadīt vienlaikus ar Cimzia.

Placebo kontrolētā klīniskā pētījumā pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kas saņēma pneimokoku polisaharīdu vakcīnu un gripas vakcīnu vienlaicīgi ar Cimzia, tika novērota līdzīga atbildes reakcija Cimzia un placebo terapijas grupās. Pacientiem, kuri lietoja Cimzia vienlaikus ar metotreksātu, bija samazināta humorālā atbildes reakcija, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai Cimzia. Šī novērojuma klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Lietošana vienlaikus ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem

Klīniskos pētījumos ziņots par smagām infekcijām un neitropēniju, lietojot anakinru (interleikīna-1 antagonistu) vai abataceptu (CD28 modulatoru) vienlaikus ar citu TNF antagonistu - etanerceptu, turklāt, netika panākta papildus labvēlīga iedarbība, salīdzinot ar TNF antagonista monoterapiju. Ņemot vērā blakusparādību, kas radušās pēc citu TNF antagonistu lietošanas kombinācijā ar abataceptu vai anakinru, raksturu, līdzīgas toksiskas reakcijas var rasties, kombinējot anakinras vai abatacepta terapiju ar citiem TNF antagonistiem. Tādēļ certolizumaba pegola lietošana kombinācijā ar anakinru vai abataceptu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ķirurģija

Pieredze par ķirurģisko manipulāciju drošumu pacientiem, kas ārstēti ar Cimzia, ir ierobežota. Ja plānotas ķirurģiskas manipulācijas jāpievērš uzmanība tam, ka certolizumaba pegolam ir 14 dienu ilgs eliminācijas pusperiods. Pacienti, kuriem nepieciešamas ķirurģiskas manipulācijas Cimzia lietošanas laikā, rūpīgi jānovēro saistībā ar infekciju un, ja nepieciešams, jāpiemēro attiecīgie pasākumi.

Aktivētā parciālā tromboplastīna laika (APTL) izmeklējumi

Pacientiem, kas lietojuši Cimzia, ir konstatēta ietekme uz dažām asinsreces izmeklēšanas metodēm. Cimzia var izraisīt kļūdaini paaugstinātu APTL izmeklējuma rezultātu pacientiem bez asinsreces patoloģijas. Šāda ietekme novērota uz *Diagnostic Stago* PTT-sarkanās vilkēdes antikoagulanta (*PTT-Lupus Anticoagulant – LA*) testu un standarta mērķa aktivētā parciālā tromboplastīna laika (*Standard Target Activated Partial Thromboplastin time – STA-PTT*) automatizētiem izmeklējumiem, kā arī *Instrumentation Laboratories* HemosIL APTT-SP šķidro un HemosIL liofilizēta silīcija dioksīda testiem. Ietekme var būt arī uz citām APTL izmeklēšanas metodēm. Pierādījumu, ka Cimzia terapija ietekmē asinsreci *in vivo*, nav. Pēc Cimzia ievadīšanas normai neatbilstoši pacientu asinsreces izmeklējumu rezultāti jāinterpretē ļoti uzmanīgi. Ietekme uz trombīna laika (TT) un protrombīna laika (PT) izmeklējumiem nav novērota.

Gados vecāki pacienti

Klīniskajos pētījumos novērota acīmredzami augstāka infekcijas sastopamība ≥ 65 gadus veciem cilvēkiem, salīdzinājumā ar jaunākiem cilvēkiem, kaut arī pieredze ir ierobežota. Ārstējot gados vecākus pacientus, jāievēro piesardzība un īpaša uzmanība jāpievērš infekcijas gadījumiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vienlaicīga terapija ar metotreksātu, kortikosteroīdiem, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) un pretsāpju līdzekļiem neietekmēja certolizumaba pegola farmakokinētiku.

Certolizumaba pegola lietošana kopā ar anakinru vai abataceptu (skatīt 4.4. apakšpunktu) nav ieteicama.

Cimzia lietošanai vienlaicīgi ar metotreksātu nebija nozīmīgas ietekmes uz metotreksāta farmakokinētiku. Pētījumu savstarpējā salīdzinājumā certolizumaba pegola farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas tām īpašībām, kādas pirms tam bija novērotas pētījumos, kuros piedalījās veseli cilvēki.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver piemērotas kontracepcijas lietošana. Sievietēm, kuras plāno grūtniecību, jānovērtē klīniskā nepieciešamība turpināt ārstēšanu ar Cimzia. Ja tiek pieņemts lēmums

pirms grūtniecības iestāšanās izvadīt Cimzia no organisma, tad kontracepcija ir jāturpina lietot 5 mēnešus pēc Cimzia pēdējās devas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par cilvēkiem

Liels datu apjoms (vairāk nekā 1500 Cimzia iedarbībai pirmajā trimestrī pakļauto grūtniecību) no prospektīvi ziņotām grūtniecībām ar zināmu iznākumu neliecina par malformācijām vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Notiek nepārtraukta datu vākšana, ziņojot par farmakovigilances gadījumiem un uzturot grūtniecības reģistru.

Grūtniecības reģistrā (OTIS pētījums) lielu iedzimtu defektu īpatsvars dzīvi dzimušiem bērniem bija 15/132 (11,4 %) sievietēm, kuras vismaz pirmajā trimestrī tika ārstētas ar Cimzia, un 8/126 (6,3 %) sievietēm, kurām bija norādītas tās pašas slimības, bet kuras netika ārstētas ar Cimzia (relatīvais risks 1,85; 95 % TI no 0,74 līdz 4,60). Līdzīga saistība tika novērota, kad sievietes, kuras tika ārstētas ar Cimzia, salīdzināja ar sievietēm, kurām nebija slimību, kas atbilst apstiprinātajām Cimzia indikācijām (proporcija 10/126 [7,9 %] un relatīvais risks 1,65; 95 % TI no 0,75 līdz 3,64). Nozīmīgu vai nelielu defektu modelis netika atklāts.

Izteiktu atšķirību starp Cimzia terapijas grupu un abām salīdzinājuma grupām nebija attiecībā uz spontāniem abortiem, nopietnām vai oportūnistiskām infekcijām, hospitalizāciju, nevēlamām vakcīnu blakusparādībām bērniem, kuri tika novēroti līdz 5 gadu vecumam. Cimzia grupā netika ziņots par nedzīvi dzimušiem bērniem vai grūtniecības pārtraukšanu, savukārt, sieviešu grupā, kurām nebija slimības, tika ziņots par 2 nedzīvi dzimušiem bērniem un 3 grūtniecības pārtraukšanas gadījumiem. Datu interpretāciju var ietekmēt pētījuma metodoloģiskie ierobežojumi, tajā skaitā neliels izlases kopas lielums un nerandomizēts dizains.

Klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 21 sieviete, kura grūtniecības laikā saņēma Cimzia, certolizumaba pegola koncentrācija plazmā bija koncentrācijas, kas novērota pieaugušām pacientēm, kas nav grūtnieces, robežās (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Klīniskajā pētījumā 16 sievietes tika ārstētas ar certolizumaba pegolu (200 mg ik pēc 2 nedēļām vai 400 mg ik pēc 4 nedēļām) grūtniecības laikā. Certolizumaba pegola koncentrācija plazmā, kas dzimšanas laikā tika noteikta 14 zīdaiņiem, 13 paraugos bija zem kvantitatīvās noteikšanas robežas (BLQ – *Below the Limit of Quantification*); vienā paraugā koncentrācija bija 0,042 µg/ml ar zīdaiņa/mātes plazmas attiecību dzimšanas laikā 0,09 %. 4. un 8. nedēļā koncentrācija visiem zīdaiņiem bija BLQ. Nav zināma certolizumaba pegola mazu devu klīniskā nozīme zīdaiņiem. Pirms dzīvu vai dzīvu novājinātu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnu) ievadīšanas ir ieteicams nogaidīt vismaz 5 mēnešus pēc Cimzia pēdējās ievadīšanas mātei grūtniecības laikā, ja vien ieguvums no vakcinācijas nepārprotami neatsver dzīvas vai dzīvas novājinātas vakcīnas ievadīšanas teorētisko risku bērnam.

Dati par dzīvniekiem

Pētījumi ar dzīvniekiem, kuros izmantots grauzēju anti-žurku TNFα, neliecina par auglības traucējumiem vai kaitējumu auglim. Taču, lai novērtētu reproduktīvo toksicitāti cilvēkam, tie nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā Cimzia inhibē TNFα, tā lietošana grūtniecības laikā var ietekmēt normālu jaundzimušā imūno atbildes reakciju.

Neklīniskie pētījumi norāda, ka certolizumaba pegola homologisks Fab-fragments (kas nesatur Fc reģionu) nelielā vai niecīgā daudzumā šķērso placentāro barjeru (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Cimzia lietošanu grūtniecības laikā var apsvērt, tikai ja tas ir klīniski nepieciešams. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Barošana ar krūti

Cimzia var lietot barošanas ar krūti laikā.

Klīniskajā pētījumā, kurā bija iesaistītas 17 ar Cimzia ārstētas sievietes, kuras baroja bērnu ar krūti, certolizumaba pegola nokļūšana no plazmas krūts pienā tika novērota minimāli. Certolizumaba pegola

devas, kas sasniedz zīdaini 24 stundu periodā, bija diapazonā no 0,04% līdz 0,30% no mātes devas. Turklāt, tā kā certolizumaba pegols ir olbaltumviela, kas pēc perorālas lietošanas noārdās kuņģa-zarnu traktā, prognozētā absolūtā biopieejamība ar krūti barotam zīdainim ir ļoti zema.

Fertilitāte

Grauzēju tēviņiem novērota ietekme uz spermatozoīdu kustīguma rādītājiem un spermatozoīdu skaita samazināšanās tendence, taču bez acīmredzamas ietekmes uz auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Klīniskā pētījumā, lai novērtētu certolozumaba pegola ietekmi uz spermas kvalitātes parametriem, tika randomizēti 20 veseli vīrieši, kas saņēma vienu certolizumaba pegolu 400 mg devu subkutāni vai placebo. 14 nedēļu ilgā novērošanas periodā certolizumaba pegola ietekme uz spermas kvalitātes parametriem salīdzinājumā ar placebo netika konstatēta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Cimzia var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšana ar Cimzia var izraisīt reiboni (tai skaitā vertigo, redzes traucējumus un nogurumu) (skatīt

4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Reimatoīdais artrīts

Cimzia tika pētīts kontrolētos un atklātos pētījumos 4049 pacientiem ar reimatoīdo artrītu līdz 92 mēnešiem ilgi.

Placebo kontrolētos pētījumos Cimzia lietojušiem pacientiem tā iedarbība bija apmēram 4 reizes ilgāka nekā placebo grupā. Šī iedarbības atšķirība skaidrojama galvenokārt ar faktu, ka placebo saņēmušiem pacientiem bija lielāka tendence no pētījuma izstāties agri. Bez tam RA-I un RA-II pētījumos pacientiem, kas nereaģēja uz terapiju, 16. nedēļā bija noteikti jāpārtrauc dalība pētījumā, un vairums šo pacientu bija placebo lietotāji.

Klīniskos pētījumos nevēlamu blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 4,4% Cimzia lietojošo pacientu un 2,7% pacientu placebo grupā.

Nevēlamās blakusparādības biežāk bija orgānu sistēmu klasēs „Infekcijas un infestācijas”, par kurām ziņots 14,4% pacientu Cimzia terapijas grupā un 8,0% pacientu placebo grupā, „Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā”, par kurām ziņots 8,8% pacientu Cimzia terapijas grupā un 7,4% pacientu placebo grupā, un „Ādas un zemādas audu bojājumi”, par kurām ziņots 7,0% pacientu Cimzia terapijas grupā un 2,4% pacientu placebo grupā.

Aksiāls spondilartrīts

Sākotnēji Cimzia tika pētīta 325 pacientiem ar aktīvu aksiālu spondilartrītu (ieskaitot ankilozējošu spondilītu un aksiālu spondilartrītu bez radiogrāfiska apstiprinājuma) līdz pat 4 gadus ilgā AS001 klīniskā pētījumā, ietverot 24 nedēļu placebo kontrolēto fāzi, kam sekoja 24 nedēļas aklās devas periods un 156 nedēļas ilgs atklātas ārstēšanas periods. Vēlāk Cimzia tika pētīta 317 pacientiem ar aksiālu spondilartrītu bez radiogrāfiska apstiprinājuma placebo kontrolētā 52 nedēļu ilgā pētījumā (AS0006). Cimzia tika pētīta arī pacientiem ar aksiālu spondilartrītu (ieskaitot ankilozējošo spondilītu un aksiālo spondilartrītu bez radiogrāfiska apstiprinājuma) klīniskā pētījumā līdz 96 nedēļām, kas ietvēra 48 nedēļas ilgu, atklātu iekļaušanas fāzi (N=736), kam sekoja 48 nedēļas ilga placebo kontrolēta fāze (N=313) pacientiem ar ilgstošu remisiju (C-OPTIMISE). Cimzia tika pētīta arī 96 nedēļu ilgā atklātā pētījumā 89 pacientiem ar aksiālu spondilartrītu, kuriem anamnēzē bija dokumentēti priekšējā uveīta uzliesmojumi. Visos 4 pētījumos drošuma profils šiem pacientiem bija līdzīgs drošuma profilam reimatoīdā artrīta gadījumā un atbilda iepriekšējai Cimzia lietošanas pieredzei.

Psoriātisks artrīts

Cimzia tika pētīta 409 pacientiem ar psoriātisku artrītu līdz pat 4 gadus ilgā PsA001 klīniskā pētījumā, ietverot 24 nedēļu placebo kontrolēto fāzi, kam sekoja 24 nedēļu aklās devas periods un 168 nedēļu ilgs atklātas ārstēšanas periods. Drošuma profils pacientiem ar psoriātisku artrītu, kas ārstēti ar Cimzia bija līdzīgs drošuma profilam reimatoīdā artrīta gadījumā un atbilda iepriekšējai Cimzia lietošanas pieredzei.

Perēķļveida psoriāze

Kontrolētos un atklātos līdz 3 gadiem ilgos pētījumos Cimzia tika pētīta 1112 pacientiem ar psoriāzi. III fāzes programmā sākotnējiem un uzturēšanas periodiem sekoja 96 nedēļu atklātas ārstēšanas periods (skatīt 5.1. apakšpunktu). Cimzia 400 mg ik pēc 2 nedēļām un Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām ilgtermiņa drošuma profils kopumā bija līdzīgs un atbilstošs iepriekšējai Cimzia lietošanas pieredzei.

Kontrolētos klīniskos pētījumos līdz 16. nedēļai pacientu daļa ar smagām nevēlamām blakusparādībām bija 3,5%, lietojot Cimzia, un 3,7%, lietojot placebo.

Kontrolētos klīniskos pētījumos to pacientu daļa, kas pārtrauca ārstēšanos nevēlamu blakusparādību dēļ, bija 1,5% pacientu, kas ārstēti ar Cimzia, un 1,4% pacientu, kas ārstēti ar placebo.

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju, par kurām tika ziņots līdz 16. nedēļai, bija šādas: infekcijas un infestācijas — tika ziņotas 6,1% pacientu, kas saņēma Cimzia, un 7% pacientu, kas saņēma placebo; vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā — tika ziņotas 4,1% pacientu, kas saņēma Cimzia, un 2,3% pacientu, kas saņēma placebo; ādas un zemādas audu bojājumi — tika ziņotas 3,5% pacientu, kas saņēma Cimzia, un 2,8% pacientu, kas saņēma placebo.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk 1. tabulā atbilstoši biežumam un orgānu sistēmas klasifikācijai ir uzskaitītas nevēlamās blakusparādības, galvenokārt balstoties uz placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem un pēcreģistrācijas gadījumiem, kas vismaz iespējami saistīti ar Cimzia. Biežuma grupas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Bieži	bakteriālas infekcijas (tai skaitā abscess), vīrusu infekcijas (tai skaitā <i>herpes zoster</i> vīrusa, papilomas vīrusa infekcija, gripa)
	Retāk	sepsis (tai skaitā daudzu orgānu mazspēja, septisks šoks), tuberkuloze (tai skaitā miliāra, diseminēta un ekstrapulmonāla tuberkuloze), sēnīšu infekcijas (tai skaitā oportūnistiska)
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Retāk	asins un limfātiskās sistēmas ļaundabīgie audzēji (tai skaitā limfoma un leikozs), parenhimatozo orgānu audzēji, nemelanomas ādas vēzis, pirmsvēža stāvokļi (tai skaitā leukoplakija mutes dobumā, melanocītiska dzimumzīme), labdabīgi audzēji un cistas (tai skaitā ādas papiloma)
	Reti	kuņģa-zarnu trakta audzējs, melanoma
	Nav zināmi	Merkela šūnu karcinoma*, Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	eozinofilo leukocītu traucējumi, leukopēnija (tai skaitā neitropēnija, limfopēnija)
	Retāk	anēmija, limfadenopātija, trombocitopēnija, trombocitoze

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
	Reti	pancitopēnija, splenomegālija, eritrocitoze, patoloģiska leukocītu morfoloģija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	vaskulīti, sarkanā vilkēde, paaugstināta jutība pret zālēm (tai skaitā anafilaktiskais šoks), alerģiskas reakcijas, pozitīvs autoantivielu izmeklējuma rezultāts
	Reti	angioneirotiskā tūska, sarkoidoze, seruma slimība, panikulīts (tai skaitā mezglainā eritēma), dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās**
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Reti	vairogdziedzera darbības traucējumi
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Retāk	elektrolītu līdzsvara traucējumi, dislipidēmija, ēstgribas traucējumi, ķermeņa masas pārmaiņas
	Reti	hemosideroze
Psihiskie traucējumi	Retāk	trauksme un garastāvokļa traucējumi (un ar tiem saistītie simptomi)
	Reti	pašnāvības mēģinājums, delīrijs, psihiski traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	galvassāpes (tai skaitā migrēna), jušanas traucējumi
	Retāk	perifēras neiropatijas, reibonis, trīce
	Reti	krampji, kraniālo nervu iekaisums, koordinācijas vai līdzsvara traucējumi
	Nav zināmi	multiplā skleroze*, <i>Guillain-Barre</i> sindroms*
Acu bojājumi	Retāk	redzes traucējumi (tai skaitā sliktāka redze), acu un plakstiņu iekaisums, asarošanas traucējumi
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	troksnis ausīs, reibonis
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	kardiomiopātija (tai skaitā sirds mazspēja), išēmiskas koronāro artēriju slimības, aritmija (tai skaitā ātriju fibrilācija), sirdsklauves
	Reti	perikardīts, atrioventrikulārā blokāde
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija
	Retāk	asinsizplūdums vai asiņošana (jebkurā vietā), hiperkoagulācija (tai skaitā tromboflebīts, plaušu embolija), kolapss, tūska (tai skaitā perifēra, sejas), ekhimoze (tai skaitā hematoma, petēhijas)
	Reti	cerebrovaskulāras komplikācijas, arterioskleroze, Reino fenomens, <i>livedo reticularis</i> , teleangiektāzija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Retāk	astma un ar to saistīti simptomi, izsvīdums pleirā un tā simptomi, nosprostoti elpceļi un to iekaisums, klepus
	Reti	intersticiāla plaušu slimība, pneimonīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	slikta dūša
	Retāk	ascīts, čūlu veidošanās kuņģa-zarnu traktā un perforācija, kuņģa-zarnu trakta iekaisums (jebkurā vietā), stomatīts, dispepsija, abdomināla distensija, mutes dobuma un rīkles sausums
	Reti	odinofāģija, hiperkustīgums
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	hepatīts (tai skaitā paaugstināts aknu enzīmu līmenis)
	Retāk	hepatopātija (tai skaitā ciroze), holestāze, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs
	Reti	holelitiāze
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	izsitumi
	Retāk	alopēcija, psoriāzes slimības sākums vai pasliktināšanās (tai skaitā palmāri-plantāra

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
		pustulāra psoriāze) un tai līdzīgas slimības, dermatīts un ekzēma, sviedru dziedzeru slimības, čūlas uz ādas, fotosensitivitāte, pinnes, ādas krāsas pārmaiņas, sausa āda, naga un naga gultnes bojājumi
	Reti	ādas lobīšanās un zvīņošanās, bulozas dermatozes, matu tekstūras pārmaiņas, Stīvensa–Džonsona sindroms**, <i>daudzformu eritēma</i> **, lihenoidas reakcijas
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	muskuļu bojājumi, paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	nieru darbības traucējumi, asinis urīnā, urīnpūšļa un urīnizvadkanāla simptomi
	Reti	nefrogātija (tai skaitā nefrīts)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	menstruālā cikla un dzemdes asiņošanas traucējumi (tai skaitā amenoreja), krūts slimības
	Reti	seksuālā disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	drudzis, sāpes (jebkurā vietā), astēnija, nieze (jebkurā vietā), reakcija ievadīšanas vietā
	Retāk	drebuļi, gripai līdzīga saslimšana, izmainīta temperatūras uztvere, svīšana naktī, pietvīkums
	Reti	fistula (jebkurā vietā)
Izmeklējumi	Retāk	paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, pagarināts koagulācijas laiks
	Reti	paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Retāk	ādas bojājumi, dzīšanas traucējumi

*Šie gadījumi bija saistīti ar TNF antagonistu klasi, bet sastopamība, lietojot certolizumaba pegolu nav zināma.

**Ir zināms, ka šie notikumi ir saistīti ar TNF antagonistu klasi.

Lietojot Cimzia citu indikāciju gadījumā, retāk novērotas šādas papildu nevēlamās blakusparādības: kuņģa un zarnu trakta stenoze un obstrukcija, vispārēja fiziskās veselības pasliktināšanās, spontānais aborts un azoospermija.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Jaunu infekcijas gadījumu biežums placebo kontrolētos reimatoīdā artrīta klīniskos pētījumos bija 1,03 gadījums uz pacientgadu visiem ar Cimzia ārstētiem pacientiem un 0,92 gadījumi uz pacientgadu ar placebo ārstētiem pacientiem. Infekcijas bija galvenokārt augšējo elpceļu infekcijas, urīnceļu infekcijas, dziļo elpceļu infekcijas un *herpes* vīrusa infekcijas (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Placebo kontrolētos reimatoīdā artrīta klīniskos pētījumos Cimzia terapijas grupās bija vairāk jaunu smagas infekcijas nevēlamo blakusparādību gadījumu (0,07 gadījumi uz pacientgadu; visas devas) nekā placebo grupās (0,02 gadījumi uz pacientgadu). Visbiežākās nopietnās infekcijas bija pneimonija, tuberkulozes infekcijas. Nopietnās infekcijas bija arī invazīvas oportūnistiskas infekcijas (piemēram, pneimocistoze, sēnīšu izraisīts ezofagīts, nokardioze un diseminēta *herpes zoster*). Pierādījumu par infekcijas riska paaugstināšanos, palielinoties zāļu iedarbības laikam, nav (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Jaunu infekcijas gadījumu sastopamības skaits placebo kontrolētos psoriāzes klīniskos pētījumos bija 1,37 uz pacientgadu visiem ar Cimzia ārstētiem pacientiem un 1,59 uz pacientgadu ar placebo ārstētiem pacientiem. Infekcijas galvenokārt ietvēra augšējo elpceļu infekcijas un vīrusu infekcijas (tai skaitā herpes infekcijas). Smagu infekcijas gadījumu sastopamība bija 0,02 uz pacientgadu ar Cimzia

ārstētiem pacientiem. Netika ziņots par smagām infekcijām ar placebo ārstētiem pacientiem. Nav pierādījumu, ka infekciju risks palielinātos, turpinoties zāļu iedarbībai laika gaitā.

Ļaundabīgas un limfoproliferatīvas slimības

Cimzia RA klīniskos pētījumos 4049 terapiju saņēmušiem pacientiem, kas atbilda 9 277 pacientgadiem, novēroja 121 ļaundabīgas slimības gadījumus, tai skaitā 5 limfomas gadījumus, izņemot ādas nemelanomu. Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos Cimzia terapijas grupā limfomas biežums bija 0,05 gadījumi uz 100 pacientgadiem, melanomas biežums – 0,08 gadījumi uz 100 pacientgadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Viens limfomas gadījums tika novērots arī psoriātiska artrīta III fāzes klīniskajā pētījumā.

Izņemot nemelanomas ādas vēzi, tika novēroti 11 ļaundabīgu audzēju gadījumi, ietverot 1 limfomas gadījumu, pacientiem, kas lietoja Cimzia, psoriāzes klīniskajos pētījumos, kuros kopumā tika ārstēti 1112 pacienti, veidojot 2300 pacientgadus.

Autoimunitāte

Reimatoīdā artrīta pivotālos pētījumos dalībniekiem, kuriem pētījuma sākumā ANA izmeklējuma rezultāts bija negatīvs, pozitīvs ANA titrs radās 16,7% Cimzia terapijas grupas pacientu, salīdzinot ar 12,0% pētījuma dalībnieku placebo grupā. No pētījuma dalībniekiem, kuriem pētījuma sākumā bija negatīvas anti-dsDNA antivielas, pozitīvs anti-dsDNA antivielu titrs radās 2,2% Cimzia terapijas grupas pacientu, salīdzinot ar 1,0% pētījuma dalībnieku placebo grupā. Gan placebo kontrolētos, gan atklātos reimatoīdā artrīta novērošanas klīniskajos pētījumos retāk ziņots par vilkēdei līdzīga sindroma gadījumiem. Reti saņemti ziņojumi par citām imūnās sistēmas mediētām reakcijām; cēloniska sakarība ar Cimzia nav zināma. Ilgtermiņa Cimzia terapijas ietekme uz autoimūno slimību rašanos nav zināma.

Reakcijas ievadīšanas vietā

Placebo kontrolētos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos reakcijas ievadīšanas vietā, piemēram, eritēma, nieze, hematoma, sāpes, pietūkums vai zilumi radās 5,8% pacientu Cimzia grupā, salīdzinot ar 4,8% pacientu placebo grupā. Sāpes ievadīšanas vietā radās 1,5% pacientu, kas lietoja Cimzia, un nevienā gadījumā pacients nepārtrauca dalību pētījumā.

Kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās

Kreatīnfosfokināzes (KFK) līmeņa paaugstināšanos biežāk novēroja pacientiem ar axSpA, salīdzinot ar RA populāciju. Biežums bija augstāks abās pacientu grupās – gan pacientiem, kas saņēma placebo (attiecīgi 2,8%, salīdzinot ar 0,4% axSpA un RA populācijās), gan arī pacientiem, kas saņēma Cimzia (attiecīgi 4,7%, salīdzinot ar 0,8% axSpA un RA populācijās). KFK līmeņa paaugstināšanās axSpA pētījumā galvenokārt bija viegla un vidēja, pārejoša un ar nezināmu klīnisko nozīmi, un nevienā gadījumā pacients nepārtrauca dalību pētījumā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos nav novērota devu ierobežojoša toksicitāte. Tikušas ievadītas vairākas devas līdz 800 mg subkutāni un 20 mg/kg devas intravenozi. Pārdozēšanas gadījumā ieteicams rūpīgi novērot pacientus, vai nerodas jebkādas nevēlamas blakusparādības vai ietekme un nekavējoties sākt atbilstošu simptomātisku terapiju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēju nekrozes faktora alfa (TNF α) inhibitori, ATĶ kods: L04AB05.

Darbības mehānisms

Cimzia ir augsta afinitāte pret cilvēka TNF α , un tās piesaistās ar disociācijas konstanti (KD) 90 pM. TNF α ir galvenais iekaisumu veicinošais citokīns ar centrālu nozīmi iekaisuma procesā. Cimzia selektīvi neitralizē TNF α (cilvēka TNF α inhibēšanai *in vitro* L929 grauzēju fibrosarkomas citotoksicitātes testā IC90 ir 4 ng/ml), bet tas nespēj neitralizēt α limfotoksīnu (TNF β).

Pierādīts, ka Cimzia atkarīgi no devas neitralizē gan ar membrānām saistīto, gan šķīstošo cilvēka TNF α . Monocītu inkubēšana ar Cimzia izraisīja devas atkarīgu lipopolisaharīda (LPS) ierosinātās TNF α un IL1 β veidošanās inhibēšanu cilvēka monocītos.

Cimzia nesatur fragmentu kristalizējamo (Fc) rajonu, kas normāli ir pilnīgā antivielā, tādēļ tās nepiesaista komplementu un neizraisa no antivielām atkarīgo šūnu mediēto citotoksicitāti *in vitro*. *In vitro* tās neierosina no cilvēka perifērajām asinīm iegūtu monocītu vai limfocītu apoptozi vai neitrofilo leukocītu degranulāciju.

Klīniskā efektivitāte

Reimatoīdais artrīts

Cimzia efektivitāte un drošums vērtēts 2 randomizētos, placebo kontrolētos, dubultaklos klīniskos pētījumos, kuros piedalījās ≥ 18 gadus veci pacienti ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kas tika diagnosticēts pēc Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (ACR) kritērijiem: RA-I (RAPID-1) un RA-II (RAPID-2). Katram pacientam bija ≥ 9 pietūkušām un jutīgām locītavām un aktīvs RA vismaz 6 mēnešus pirms pētījuma sākuma. Cimzia vismaz 6 mēnešus tika ievadīta subkutāni kombinācijā ar iekšķīgi lietojamo MTX stabilā devā vismaz 10 mg nedēļā 2 mēnešus abos pētījumos. Pieredzes par Cimzia lietošanu kombinācijā ar SMPRL, izņemot MTX, nav.

Cimzia efektivitāte un drošums vērtēts randomizētā, placebo kontrolētā, dubultaklā klīniskā pētījumā (C-EARLY) ar SMPRL iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem ar aktīvu RA. C-EARLY pētījumā piedalījās ≥ 18 gadus veci pacienti, kuriem katram bija ≥ 4 pietūkušas un jutīgas locītavas, un diagnosticēts vidēji smags vai smags aktīvs un progresējošs RA 1 gada laikā (kā noteikts 2010.gada ACR/Eiropas Pretreimatisma līgas (*European League Against Rheumatism - EULAR*) klasifikācijas kritērijos). Sākotnēji vidējais laiks kopš diagnozes uzstādīšanas bija 2,9 mēneši, un pacienti iepriekš nebija ārstēti ar SMPRL (ieskaitot MTX). Gan Cimzia, gan placebo grupā, MTX tika uzsākta 0.nedēļā (10 mg/nedēļā), ko titrēja līdz maksimālajai panesamajai devai līdz 8.nedēļai (minimāli 15 mg/nedēļā, maksimāli atļauti 25 mg/nedēļā), un tā uzturēta visā pētījumā (vidējā MTX deva pēc 8.nedēļas placebo un Cimzia bija 22,3 mg/nedēļā un attiecīgi 21,1 mg/nedēļā).

2. tabula. Klīniskā pētījuma raksturojums

Pētījuma numurs	Pacientu skaits	Aktīvo devu lietošanas shēma	Pētījuma mērķi
RA-I (52 nedēļas)	982	400 mg (0., 2., 4. nedēļā) ar MTX 200 mg vai 400 mg ik pēc 2 nedēļām ar MTX	Pazīmju un simptomu ārstēšanas un strukturālu bojājumu inhibēšanas novērtēšana. Citi primārie mērķa kritēriji: ACR 20 - 24. nedēļā un mTSS pārmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, 52. nedēļā
RA-II (24 nedēļas)	619	400 mg (0., 2., 4. nedēļā) ar MTX	Pazīmju un simptomu ārstēšanas un strukturālu bojājumu inhibēšanas novērtēšana.

Pētījuma numurs	Pacientu skaits	Aktīvo devu lietošanas shēma	Pētījuma mērķi
		200 mg vai 400 mg ik pēc 2 nedēļām ar MTX	Primārais mērķa kritērijs: ACR 20 - 24. nedēļā.
C-EARLY (līdz 52 nedēļām)	879	400 mg (0., 2., 4. nedēļā) ar MTX 200 mg ik pēc 2 nedēļām ar MTX	Pazīmju un simptomu ārstēšanas un strukturālu bojājumu inhibēšanas novērtēšana ar SMPRL iepriekš neārstētiem pacientiem. Primārais mērķa kritērijs: subjektu proporcija ar ilgstošu remisiju* 52. nedēļā.

mTSS: modificēta Kopējā Šārpa skala (*Total Sharp Score*).

*Ilgstoša remisija 52.nedēļā ir definēta kā DAS28[ESR] <2,6 gan 40., gan 52.nedēļā.

Pazīmes un simptomi

RA-I un RA-II klīnisko pētījuma rezultāti ir redzami 3. tabulā. Abos klīniskajos pētījumos, salīdzinājumā ar placebo, statistiski nozīmīgi lielāka ACR 20 un ACR 50 atbildes reakcijas attiecīgi bija sākot no 1. nedēļas un 2. nedēļas. Atbildes reakcija saglabājās līdz 52. nedēļai (RA-I) un 24. nedēļai (RA-II). No sākumā RA-I aktīvai ārstēšanai randomizētajiem 783 pacientiem 508 pacienti pēc 52 nedēļām pabeidza placebo-kontrolēto ārstēšanu un reģistrējās atklātā pētījuma turpinājumam. No tiem 427 pacienti pabeidza 2 gadu atklāto pētījumu, un kopējā Cimzia iedarbība bija pilnas 148 nedēļas. Šajā laikā novērotā ACR 20 atbildes reakcija bija 91%. DAS28 (ESR) novērtējuma punktu skaita samazināšanās no sākuma stāvokļa RA-I, salīdzinot ar placebo, arī bija nozīmīgi lielāka ($p<0,001$) 52. nedēļā (RA-I) un 24. nedēļā (RA-II), un saglabājās 2 gadus RA-I atklātā pētījuma turpinājumā.

3. tabula. ACR atbildes reakcija RA-I un RA-II klīniskajā pētījumā

	RA-I pētījums Kombinācija ar metotreksātu (24 un 52 nedēļas)		RA-II pētījums Kombinācija ar metotreksātu (24 nedēļas)	
Reakcija	Placebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX ik 2 nedēļas N=393	Placebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX ik 2 nedēļas N=246
ACR 20				
24. nedēļa	14%	59%**	9%	57%**
52. nedēļa	13%	53%**	N/P	N/P
ACR 50				
24. nedēļa	8%	37%**	3%	33%**
52. nedēļa	8%	38%**	N/P	N/P
ACR 70				
24. nedēļa	3%	21%**	1%	16%*
52. nedēļa	4%	21%**	N/P	N/P
Būtiska klīniska atbildes reakcija ^a .	1%	13%**		

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

^aBūtiska klīniska atbildes reakcija ir definēta kā ACR 70 atbildes reakcija visās vērtēšanas reizēs nepārtrauktā 6 mēnešu posmā.

Wald p vērtības norādītas terapijas metožu salīdzinājumam, izmantojot loģisko regresiju ar terapijas un reģiona faktoriem.

Procentuāla atbildes reakcija pamatota ar pētījuma dalībnieku skaitu, par kuriem iegūti galarezultāti un laika brīža dati (n), kas var atšķirties no N.

C-EARLY pētījumā sasniegti primārie un galvenie sekundārie mērķa kritēriji. Galvenie pētījuma rezultāti parādīti 4. tabulā.

4. tabula. C-EARLY pētījums: pacientu procentuālais īpatsvars pie ilgstošas remisijas un ilgstoši zemas slimības aktivitātes 52.nedēļā

Reakcija	Placebo + MTX N=213	Cimzia 200 mg + MTX N=655
Ilgstoša remisija* (DAS28(ESR) <2,6 gan 40., gan 52. nedēļā)	15,0%	28,9%**
Ilgstoši zema slimības aktivitāte (DAS28(ESR) ≤3,2 gan 40., gan 52. nedēļā)	28,6%	43,8%**

*C-EARLY pētījuma primārais mērķa kritērijs (līdz 52. nedēļai).

Pilna analīzes kopa, *non-responder imputation* metode par trūkstošajām vērtībām.

**Cimzia + MTX, salīdzinot ar placebo + MTX: p<0,001.

p-vērtība noteikta pēc loģiskās regresijas modeļa ar ārstēšanas, reģiona un laika, kopš RA diagnozes uzstādīšanas, faktoriem pētījuma sākumā (≤4 mēneši, salīdzinot ar >4 mēnešiem).

Pacienti Cimzia + MTX grupā bija lielāka DAS28(ESR) samazināšanās kopš pētījuma sākuma, salīdzinot ar placebo + MTX grupu, ko novēroja jau 2.nedēļā un kas turpinājās līdz 52.nedēļai (p <0,001 katrā vizītē). Novērtējumi par remisiju (DAS28(ESR) <2,6), zemu slimības aktivitātes stāvokli (DAS28(ESR) ≤3,2), ACR 50 un ACR 70 atbilstoši vizītei, parādīja, ka ārstēšana ar Cimzia + MTX izraisīja ātrākas un labākas atbildes reakcijas, nekā ārstēšana ar PBO + MTX. Šie rezultāti tika uzturēti vairāk nekā 52 ārstēšanas nedēļas ar SMPRL iepriekš neārstētiem subjektiem.

Radiogrāfiskā atbildes reakcija

RA-I strukturāls locītavu bojājums tika vērtēts radiogrāfiski un izteikts kā izmaiņas mTSS un tās sastāvdaļās - erozijas punktu skaita un locītavas spraugas sašaurināšanās (LSS) novērtējuma punktu skaita pārmaiņa 52. nedēļā, salīdzinot ar pētījuma sākumu. 24. nedēļā un 52. nedēļā Cimzia pacientiem bija nozīmīgi mazāka radiogrāfisku pārmaiņu progresēšana, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēmuši placebo (skatīt 5. tabulu). 52% pacientu placebo grupā 52. nedēļā nenovēroja radiogrāfisku progresēšanu (mTSS ≤0,0), salīdzinot ar 69% Cimzia 200 mg terapijas grupā.

5. tabula. Pārmaiņas 12 mēnešu laikā RA-I

	Placebo + MTX N=199 Vidējais (SN)	Cimzia 200 mg + MTX N=393 Vidējais (SN)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Vidējā atšķirība
mTSS			
52. nedēļa	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Erozijas skala			
52. nedēļa	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
LSS skala			
52. nedēļa	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-vērtības bija <0,001 gan mTSS, gan erozijas skalai un ≤0,01 LSS skalai. ANCOVA tika pielāgota rangū izmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu, katram mērījumam ar reģionu un terapiju kā faktoriem un pētījuma sākuma rangū sadalījumam kā kovariantei.

No sākuma RA-I aktīvai ārstēšanai randomizētajiem 783 pacientiem pēc 52 nedēļām 508 pacienti pabeidza placebo kontrolēto ārstēšanu un reģistrējās atklātā pētījuma turpinājumam. Ilgstošu strukturāla bojājuma progresēšanas inhibīciju novēroja 449 apakšgrupas pacientiem, kas pabeidza vismaz 2 gadus ilgu ārstēšanu ar Cimzia (RA-I un atklātā pētījuma turpinājumā) un kuriem 2 gadu laika punktā bija izvērtējami dati.

C-EARLY pētījumā Cimzia + MTX inhibēja radiogrāfisku pārmaiņu progresēšanu, salīdzinot ar placebo + MTX 52.nedēļā (skatīt 6. tabulu). Placebo + MTX grupā, 49,7% pacientu netika novērota radiogrāfisku pārmaiņu progresēšana (izmaiņas mTSS ≤0,5) 52. nedēļā, salīdzinot ar 70,3% Cimzia + MTX grupā (p<0,001).

6. tabula. Radiogrāfiskas izmaiņas 52. nedēļā C-EARLY pētījumā

	Placebo + MTX N=163 Vidējais (SN)	Cimzia 200 mg + MTX N=528 Vidējais (SN)	Cimzia 200 mg + MTX - Placebo + MTX Atšķirība*
mTSS 52. nedēļa	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Erozijas skala 52. nedēļa	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
LSS skala 52. nedēļa	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Radiogrāfiskais komplekts ar lineāru ekstrapolāciju.

**Hodges-Lehmann* punkta novērtējums ar pārbīdi un 95% asimptotisko (*Moses*) ticamības intervālu.

**Cimzia + MTX, salīdzinot ar placebo + MTX $p < 0,001$. P-vērtība noteikta pēc ANCOVA modeļa kategorijām ar ārstēšanas, reģiona, laika kopš sākotnējas RA diagnozes (≤ 4 mēneši, salīdzinot ar > 4 mēnešiem) faktoriem un sākotnējo kategoriju kā kovarianci.

Fizisko funkciju atbildes reakcija un ar veselību saistītie rezultāti

RA-I un RA-II ar Cimzia ārstētie pacienti ziņoja par nozīmīgu fizisko funkciju uzlabošanos, vērtējot pēc Veselības stāvokļa novērtējuma aptaujas Invaliditātes indeksa (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (HAQ-DI)) un Noguruma novērtējuma skalas (FAS) noguruma (nespēka) vērtējuma, sākot no 1. nedēļas līdz pētījuma beigām, salīdzinot ar placebo. Abos klīniskajos pētījumos pacienti Cimzia terapijas grupā ziņoja par nozīmīgi lielāku uzlabošanos SF-36 Fizisko un garīgo komponentu kopvērtējuma un visu domēnu novērtējuma punktu skaitā. Fizisko funkciju un HRQoL uzlabošanās saglabājās 2 gadus atklātā RA-I pētījuma turpinājumā. Ar Cimzia ārstētie pacienti ziņoja par statistiski nozīmīgu uzlabošanos darba produktivitātes aptaujā (*Work Productivity Survey*), salīdzinot ar pacientiem placebo grupā.

C-EARLY pētījumā ar Cimzia + MTX ārstētie pacienti ziņoja par nozīmīgiem uzlabojumiem 52. nedēļā, salīdzinot ar placebo + MTX attiecībā uz sāpēm, vērtējot pēc Pacienta artrīta sāpju novērtējuma aptaujas (*Patient Assessment of Arthritis Pain – PAAP*) - 48,5 salīdzinot ar - 44,0 (mazākā kvadrātsakne) ($p < 0,05$).

DoseFlex klīniskais pētījums

Cimzia efektivitāte un drošums tika vērtēts, lietojot divas devu shēmas (200 mg ik pēc divām nedēļām un 400 mg ik pēc četrām nedēļām), salīdzinot ar placebo, 18 nedēļas ilgā atklātā, iekļaušanas un 16 nedēļas ilgā randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pieaugušajiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kas diagnosticēti atbilstoši ACR kritērijiem, un kam atbildes reakcija uz MTX nav bijusi adekvāta.

Pacienti sākotnējā pētījuma atklātā perioda laikā saņēma Cimzia piesātinošo devu 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā, kam sekoja Cimzia 200 mg katru otro nedēļu. Pacienti, kam 16. nedēļā bija atbildes reakcija (sasniegts ACR 20), 18. nedēļā tika randomizēti un vēl 16 nedēļas saņēma Cimzia 200 mg katru otro nedēļu, Cimzia 400 mg katru ceturto nedēļu vai placebo kombinācijā ar MTX (kopējais pētījuma ilgums: 34 nedēļas). Šīs trīs grupas bija labi līdzsvarotas attiecībā uz klīnisko atbildes reakciju pēc aktīvā iekļaušanas perioda (18. nedēļā ACR 20: 83-84%).

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija ACR 20 atbildes reakcijas rādītājs 34. nedēļā. 34. nedēļas rezultāti parādīti 7. tabulā. Abas Cimzia ārstēšanas shēmas 34. nedēļā uzrādīja ilgstošu klīnisko atbildes reakciju un bija statistiski nozīmīgas, salīdzinot ar placebo. ACR 20 mērķa kritērijs tika sasniegts abās Cimzia ārstēšanas shēmās – 200 mg katru otro nedēļu un 400 mg katru ceturto nedēļu.

7. tabula. ACR atbildes reakcija DoseFlex klīniskā pētījuma 34. nedēļā

Ārstēšanas shēma, 0. līdz 16. nedēļai	Cimzia 400 mg + MTX 0., 2. un 4. nedēļā, pēc tam Cimzia 200 mg + MTX katru otro nedēļu		
Randomizēta, dubultakla ārstēšanas shēma, no 18. līdz 34. nedēļai	Placebo + MTX N=69	Cimzia 200 mg + MTX katru otro nedēļu N=70	Cimzia 400 mg + MTX katru ceturto nedēļu N=69
ACR 20 p-vērtība*	45% N/A	67% 0,009	65% 0,017
ACR 50 p-vērtība*	30% N/A	50% 0,020	52% 0,010
ACR 70 p-vērtība*	16% N/A	30% 0,052	38% 0,005

N/A: Nav piemērojams.

*Wald p-vērtības Cimzia 200 mg, salīdzinot ar placebo, un Cimzia 400 mg, salīdzinot ar placebo, noteiktas pēc loģiskās regresijas ar ārstēšanas faktoriem.

Aksiāls spondilartrīts (aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma un ankilozējoša spondilīta subpopulācijas)

AS001

Cimzia efektivitāte un drošums tika vērtēts vienā daudzcentru, randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā (AS001), kurā piedalījās 325 $\geq$ 18 gadus veci pacienti ar pieaugušo vecumā sākušos aktīvu aksiālu spondilartrītu vismaz 3 mēnešus ilgi, kā tas definēts pēc Starptautiskās Spondilartrīta biedrības novērtējuma (*Assessment of Spondyloarthritis International Society - ASAS*) klasifikācijas kritērijiem aksiālam spondilartrītam. Aksiāla spondilartrīta kopējā populācijā bija iekļautas arī subpopulācijas ar un bez (aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma [nr-axSpA]) ankilozējoša spondilīta (AS) radiogrāfiska apstiprinājuma (zināms arī kā aksiāls spondilartrīts ar radiogrāfisku apstiprinājumu). Pacienti bija aktīva saslimšana atbilstoši *Bath* ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indeksam (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI*) $\geq$ 4, muguras sāpes $\geq$ 4 skaitliskā novērtējuma skalā (*Numerical Rating Scale - NRS*) no 0 līdz 10 un paaugstināts CRP līmenis vai esošs sakroileīts magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI). Pacienti bija jābūt nepanesībai vai neatbilstoši atbildes reakcijai uz vismaz vienu NPL. Kopumā 16% pacientu iepriekš bija pakļauti TNF antagonistu iedarbībai. Pacienti tika ārstēti ar Cimzia piesātinošo devu 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā (abās ārstēšanas grupās) vai ar placebo, kam sekoja vai nu Cimzia 200 mg katru otro nedēļu, vai Cimzia 400 mg katru ceturto nedēļu, vai arī placebo. 87,7% pacientu vienlaikus saņēma NPL. Primārais efektivitātes kritērijs bija ASAS 20 atbildes reakcijas rādītājs 12. nedēļā.

Pētījumā pēc 24 nedēļu dubultaklā, placebo kontrolētā ārstēšanas perioda sekoja 24 nedēļu aklās devas ārstēšanas periods un 156 nedēļu ilgs atklātās ārstēšanas periods. Maksimālais pētījuma ilgums bija 204 nedēļas. Visi pacienti Cimzia saņēma abos gan aklās devas periodā, gan sekojošā atklātā periodā. Kopumā 199 pacienti (61,2% randomizētu pacientu) pabeidza visu 204 nedēļu pētījumu.

Galvenie efektivitātes rezultāti

AS001 klīniskajā pētījumā 12. nedēļā ASAS 20 atbildes reakciju sasniedza 58% pacientu, kas saņēma Cimzia 200 mg katru otro nedēļu un 64% pacientu, kas saņēma Cimzia 400 mg katru ceturto nedēļu, salīdzinot ar 38% pacientu, kas saņēma placebo ($p<0,01$). Kopējā populācijā katrā vizītē, sākot no 1. nedēļas līdz 24. nedēļai, pacientu procentuālais īpatsvars ar ASAS 20 atbildes reakciju bija klīniski nozīmīgs, un tas bija ievērojami augstāks grupās, kas saņēma Cimzia 200 mg katru otro nedēļu un Cimzia 400 mg katru ceturto nedēļu, salīdzinot ar placebo grupu ($p\leq 0,001$ katrā vizītē). 12. un 24. vizītē pacientu procentuālais īpatsvars ar ASAS 40 atbildes reakciju grupās, kas saņēma Cimzia, bija lielāks, salīdzinot ar placebo grupu.

Līdzīgi rezultāti tika sasniegti abās subpopulācijās – pacientiem ar ankilozējošo spondilītu un pacientiem ar aksiālu spondilartrītu bez radiogrāfiska apstiprinājuma. Sievietēm ASAS 20 atbildes reakcijas nebija statistiski nozīmīgas, salīdzinot ar placebo, tikai līdz 12. nedēļai.

Uzlabošanās ASAS 5/6, daļējas remisijas un BASDAI-50 rādītājos bija statistiski nozīmīga 12. un 24. nedēļā, un tā saglabājās līdz pat 48. nedēļai kopējā populācijā, kā arī subpopulācijās. AS001 klīniskā pētījuma galvenie efektivitātes rezultāti ir parādīti 8. tabulā.

Starptarpiem, kuri turpināja pētījumu, uzlabošanās visos augstākminētajos galvenajos efektivitātes rādītājos kopējā populācijā, kā arī subpopulācijās saglabājās 204 nedēļas.

8. tabula. AS001 klīniskā pētījuma galvenie efektivitātes rezultāti (pacientu procentuālais īpatsvars)

Rādītāji	Ankilozējošais spondilīts		Aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma		Aksiāls spondilartrīts Kopējā populācija	
	Placebo N=57	Cimzia visas devu shēmas ^(a) N=121	Placebo N=50	Cimzia visas devu shēmas ^(a) N=97	Placebo N=107	Cimzia visas devu shēmas ^(a) N=218
ASAS 20^(b, c)						
12. nedēļa	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
24. nedēļa	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS 40^(c, d)						
12. nedēļa	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
24. nedēļa	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(c, d)						
12. nedēļa	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
24. nedēļa	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Daļēja remisija^(c, d)						
12. nedēļa	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
24. nedēļa	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI 50^(c, d)						
12. nedēļa	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
24. nedēļa	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

^(a) Cimzia visas devu shēmas = dati par Cimzia, kas nozīmēta pa 200 mg katru otro nedēļu, pirms tam piesātinošā devā pa 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā un pa 400 mg katru ceturto nedēļu, pirms tam piesātinošā devā pa 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā.

^(b) Rezultāti no randomizētas kopas.

^(c) Wald p-vērtības norādītas ārstēšanas salīdzināšanai, izmantojot loģisko regresiju ar ārstēšanas un reģiona faktoriem.

^(d) Pilna analīzes kopa.

N/A = nav pieejams.

*p≤0,05, Cimzia, salīdzinot ar placebo.

**p<0,001, Cimzia, salīdzinot ar placebo.

Mugurkaula kustīgums

Mugurkaula kustīgumu vērtēja dubultklā, placebo kontrolētā periodā, izmantojot BASMI dažādos laika punktos, tostarp pētījuma sākumā, 12. nedēļā un 24. nedēļā. Klīniski nozīmīgas un statistiski ievērojamas atšķirības pacientiem, kas ārstēti ar Cimzia, salīdzinājumā ar pacientiem, kas ārstēti ar placebo, konstatēja katrā vizītē pēc pētījuma sākuma. Novēroja šādu tendenci - atšķirība no placebo nr-axSpA subpopulācijā bija lielāka nekā AS subpopulācijā, kas var būt saistīts ar mazāk hronisku strukturālo bojājumu nr-axSpA pacientiem.

Pacientiem, kuri turpināja pētījumu, BASMI lineārā rezultāta panāktais uzlabojums 24. nedēļā saglabājās 204 nedēļas.

Fizisko funkciju atbildes reakcija un ar veselību saistītie rezultāti

AS001 klīniskajā pētījumā pacienti, kas saņēma Cimzia, ziņoja par būtisku fizisko funkciju uzlabošanos, novērtējot pēc BASFI, un būtisku uzlabošanos attiecībā uz sāpēm, vērtējot pēc Kopējās un nakts muguras sāpju (*Total and Nocturnal Back Pain*) NRS skalām, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma placebo. Pacienti, kas saņēma Cimzia, ziņoja par būtisku uzlabošanos attiecībā uz nogurumu (nespēku) atbilstoši BASDAI noguruma komponentei, un attiecībā uz ar veselību saistīto dzīves kvalitāti, novērtējot pēc ankilozejošā spondilīta dzīves kvalitātes QoL (ASQoL) un SF-36 fizisko un psihisko elementu kopsavilkuma skalām un visu komponentu novērtējuma punktu skaita, salīdzinot ar placebo grupu. Pacienti, kas saņēma Cimzia, ziņoja par būtisku uzlabošanos attiecībā uz produktivitāti darbā un mājāsaimniecībā saistībā ar aksiālu spondilartrītu, atbilstoši Darba produktivitātes aptaujai (*Work Productivity Survey*), salīdzinot ar placebo grupu. Pacientiem, kuri turpināja pētījumu, uzlabošanās visos augstākminētajos rādītājos lielā mērā saglabājās 204 nedēļas.

Iekaisuma nomākums magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI)

Radioloģisko izmeklējumu apakšgrupas pētījumā, kura tika iekļauti 153 pacienti, iekaisuma pazīmes vērtēja MRI 12. nedēļā, un tās izpaudās kā izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējiem SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) rādītājiem sakroileālajās locītavās un ASSpiMRI-a rādītājā mugurai pēc Berlīnes modifikācijas. 12. nedēļā nozīmīgas iekaisuma nomākuma pazīmes abās sakroileālajās locītavās un mugurkaulā novēroja pacientiem, kas saņēma Cimzia (visas devu grupas), kopējā aksiāla spondilartrīta populācijā, kā arī ankilozejošā spondilīta un aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma subpopulācijās.

Starptarpiem, kuri turpināja pētījumu un kuriem bija gan sākotnējie rādītāji, gan 204. nedēļas rādītāji, iekaisuma nomākuma pazīmes sakroileālajās locītavās (n=72) un mugurkaulā (n=82) kopējā aksiāla spondilartrīta populācijā, kā arī abās AS un nr-axSpA subpopulācijās lielā mērā saglabājās 204 nedēļas.

C-OPTIMISE

Devas samazināšanas un ārstēšanas pārtraukšanas efektivitāte un drošums pacientiem ar ilgstošu remisiju tika novērtēti pieaugušiem pacientiem (vecumā no 18 līdz 45 gadiem) ar agrīnu, aktīvu axSpA (simptomu ilgums mazāks par 5 gadiem), ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - ASDAS*) rādītāju $\geq 2,1$ (un līdzīgiem slimības iekļaušanas kritērijiem kā pētījumā AS001) un kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz 2 NPL vai NPL nepanesība, vai NPL kontrindikācija. Pacienti ietvēra abas axSpA subpopulācijas AS un nr-axSpA un tika iekļauti atklātā, 48 nedēļas ilgā iekļaušanas periodā (A daļa), kura laikā viņi visi saņēma 3 Cimzia 400 mg piesātinošās devas 0., 2. un 4. nedēļā, kam sekoja Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām no 6. nedēļas līdz 46. nedēļai.

Pacienti, kuri sasniegta ilgstošu remisiju (definēta kā neaktīva slimība [ASDAS < 1,3] vismaz 12 nedēļu ilgā periodā) un kuriem 48. nedēļā turpinājās remisija, tika randomizēti B daļā un saņēma Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām (N=104), Cimzia 200 mg ik pēc 4 nedēļām (devas samazināšana, N=105) vai placebo (ārstēšanas pārtraukšana, N=104) 48 nedēļas.

Primārais efektivitātes kritērijs bija to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem B daļas laikā nebija slimības uzliesmojuma.

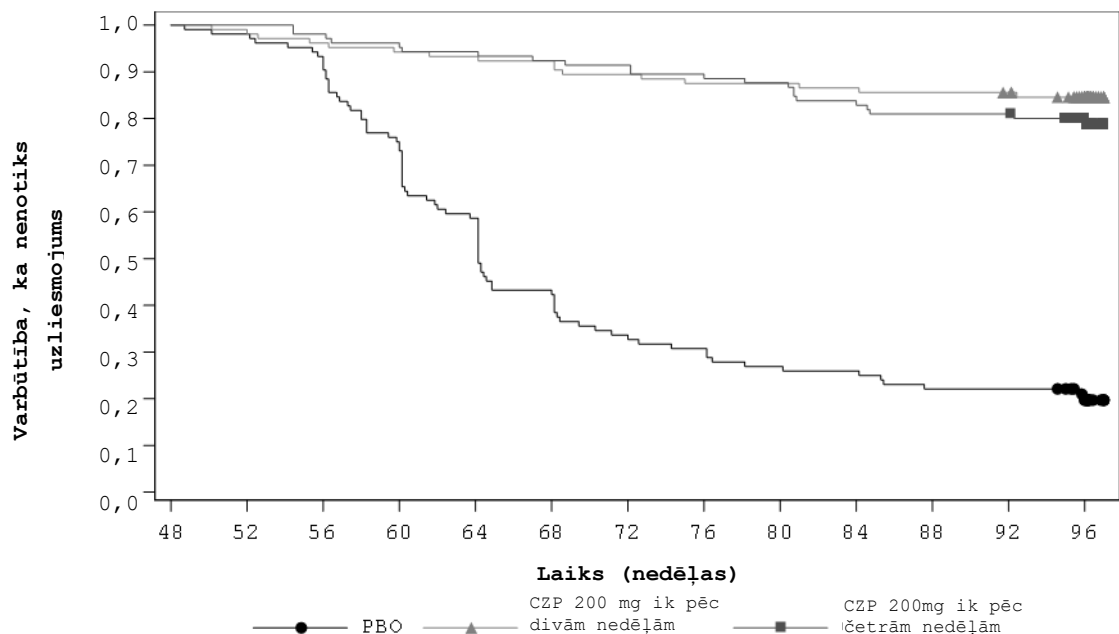
Pacienti, kuriem B daļas laikā bija slimības uzliesmojums, t.i., kuru ASDAS rādītājs $\geq 2,1$ divās vizītes pēc kārtas vai ASDAS rādītājs $> 3,5$ jebkurā vizītē B daļas laikā, saņēma Cimzia 200 mg glābējterapiju ik pēc 2 nedēļām vismaz 12 nedēļas (Cimzia 400 mg piesātinošā deva 0., 2. un 4. nedēļā ar placebo ārstētiem pacientiem).

Klīniskā atbildes reakcija

To pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniegta ilgstošu remisiju A daļas 48. nedēļā, bija 43,9% kopējā axSpA populācijā, un rezultāts bija līdzīgs subpopulācijās nr-axSpA (45,3%) un AS (42,8%).

No pacientiem, kuri tika randomizēti B daļā (N=313), statistiski nozīmīgi ($p < 0,001$, NRI) lielākai pacientu daļai nebija slimības uzliesmojumu, turpinot ārstēšanu ar Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām (83,7%) vai Cimzia 200 mg ik pēc 4 nedēļām (79,0%), salīdzinot ar ārstēšanas pārtraukšanu (20,2%). Laika līdz slimības uzliesmojumam atšķirība starp ārstēšanas pārtraukšanas grupu un abām Cimzia ārstēšanas grupām bija statistiski nozīmīga ($p < 0,001$ katram salīdzinājumam) un klīniski nozīmīga. Placebo grupā uzliesmojumi sākās aptuveni 8 nedēļas pēc Cimzia lietošanas pārtraukšanas, lielākā daļa uzliesmojumu radās 24 nedēļu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas (1. attēls).

1. attēls. Laika līdz slimības uzliesmojumam Kaplan-Meier līkne



Tika izmantota *Non-responder imputation* (NRI) metode; rezultāti ir randomizētai kopai.

Piezīme: laiks līdz uzliesmojumam tika definēts kā laiks no randomizācijas dienas līdz uzliesmojuma dienai. Pētījuma dalībniekiem, kuriem nebija slimības uzliesmojuma, laiks līdz uzliesmojumam tika cenzēts 96. nedēļas vizītes dienā.

Kaplan-Meier laukums tika samazināts līdz 97 nedēļām, kad $< 5\%$ dalībnieku joprojām piedalījās pētījumā.

B daļas rezultāti ir parādīti 9. tabulā.

9. tabula. Klīniskās atbildes reakcijas saglabāšanās B daļas 96. nedēļā

Mērķa kritēriji	Placebo (ārstēšanas pārtraukšana) N=104	CIMZIA 200 mg ik pēc 2 nedēļām N=104	CIMZIA 200 mg ik pēc 4 nedēļām N=105
ASDAS-MI, n (%)¹			
B daļas sākumstāvoklis (48. nedēļa)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
96. nedēļa	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
B daļas sākumstāvoklis (48. nedēļa)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
96. nedēļa	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
BASDAI izmaiņas no B daļas sākumstāvokļa (48. nedēļa), LS vidējais (SE)²			

Mērķa kritēriji	Placebo (ārstēšanas pārtraukšana) N=104	CIMZIA 200 mg ik pēc 2 nedēļām N=104	CIMZIA 200 mg ik pēc 4 nedēļām N=105
96. nedēļa	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
ASDAS izmaiņas no B daļas sākmstāvokļa (48. nedēļa), LS vidējais (SE)²			
96. nedēļa	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Tika izmantota *Non-responder imputation* (NRI) metode; rezultāti ir randomizētai kopai.

² Tika izmantots jaukts modelis ar atkārtotiem mērījumiem (*mixed model with repeated measures*, MMRM); rezultāti randomizētai kopai. ASDAS-MI = ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes rādītājs-ievērojama uzlabošanās; ASAS: Starptautiskās Spondilartrīta biedrības novērtējums; ASAS40= ASAS40% atbildes reakcijas kritērijs; SE = standarta kļūda.

Piezīme: ASDAS ievērojama uzlabošanās ir definēta kā samazināšanās no sākumstāvokļa $\geq 2,0$.

Piezīme: A daļas sākumstāvoklis tika izmantots kā atsauce, lai definētu ASDAS klīniskās uzlabošanās kritērijus un ASAS kritērijus.

* Nominālā $p < 0,001$, CIMZIA salīdzinājumā ar placebo.

Iekaisuma nomākums magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI)

B daļā iekaisuma pazīmes tika vērtētas ar MRI 48. nedēļā un 96. nedēļā un izteiktas kā izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli, SIJ SPARCC un ASSpiMRI - rādītāji Berlīnes modifikācijā-. Pacienti, kuriem 48. nedēļā bija ilgstoša remisija, nebija vai bija ļoti zems iekaisuma līmenis un 96. nedēļā netika novērota nozīmīga iekaisuma palielināšanās, neatkarīgi no viņu ārstēšanas grupas.

Atkārtota ārstēšana pacientiem ar slimības uzliesmojumu

B daļā 70% (73/104) ar placebo ārstēto pacientu, 14% (15/105) pacientu, kuri ārstēti ar Cimzia 200 mg ik pēc 4 nedēļām, un 6,7% (7/104) pacientu, kuri ārstēti ar Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām, bija slimības uzliesmojums un pēc tam tika ārstēti ar Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām.

No 15 pacientiem, kuriem bija slimības uzliesmojums grupā, kas tika ārstēta ar Cimzia 200 mg ik pēc 4 nedēļām, visi pacienti pabeidza 12 nedēļu ilgu glābējterapiju ar Cimzia un bija pieejami viņu ASDAS dati, no kuriem 12 (80%) bija zemas aktivitātes vai neaktīva slimība pēc ASDAS (t.i., visi ASDAS rādītāji $< 2,1$) 12 nedēļās pēc tam, kad tika atsākta atklātā ārstēšana.

No 73 pacientiem, kuriem bija slimības uzliesmojums grupā, kurai tika pārtraukta ārstēšana, 71 pacients pabeidza 12 nedēļu ilgu glābējterapiju ar Cimzia un bija pieejami viņu ASDAS dati, no kuriem 64 (90%) bija zemas aktivitātes vai neaktīva slimība pēc ASDAS (t.i., visi ASDAS rādītāji $< 2,1$) 12 nedēļās pēc tam, kad tika atsākta atklātā ārstēšana.

Pamatojoties uz C-OPTIMISE rezultātiem, var apsvērt devas samazināšanu pacientiem ar ilgstošu remisiju pēc viena gada ārstēšanas ar Cimzia (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ārstēšanas pārtraukšana ar Cimzia -ir saistīta ar augstu slimības uzliesmojuma risku.

Aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma (nr-axSpA)

Cimzia efektivitāte un drošums tika vērtēts 52 nedēļu ilgā daudzcentru, randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā (AS0006), kurā piedalījās 317 ≥ 18 gadus veci pacienti ar pieaugušo vecumā sākušos aksiālu spondilartrītu un vismaz 12 mēnešus ilgām muguras sāpēm. Pacienti bija jāatbilst ASAS kritērijiem nr- axSpA (neietverot ģimenes slimības vēsturi un labu reakciju uz NSPL) un jābūt ar objektīvām iekaisuma pazīmēm, par ko liecināja C-reaktīvā proteīna (CRP) līmenis virs augšējās normas robežas (ANR) un/vai sakroileīts magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI), kas norādīja uz iekaisīgu slimību [pozitīvs CRP ($> \text{ANR}$) un/vai pozitīvs MRI], bet bez noteiktiem radiogrāfiskiem pierādījumiem par strukturāliem bojājumiem sakroileālajās locītavās. Pacienti bija aktīva slimība, definēta ar BASDAI ≥ 4 un muguras sāpēm ≥ 4 NRS skalā no 0 līdz 10. Pacienti bija jābūt nepanesībai vai nepietiekamai reakcijai uz vismaz diviem NSPL. Pacienti tika ārstēti ar placebo vai piesātinošu Cimzia 400 mg devu 0., 2. un 4. nedēļā, kam sekoja Cimzia deva 200 mg ik pēc 2 nedēļām. Standarta aprūpes (SA) medikamentu (piemēram NSPL, SMPRZ, kortikosteroīdu, analgētiku) lietošana un devas pielāgošana bija atļauta jebkurā laikā. Primārais efektivitātes kritērijs

bija ievērojams uzlabojums ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes rādītājā (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, major improvement (ASDAS-MI)*) 52. nedēļā. ASDAS-MI reakcija tika definēta kā ASDAS samazināšanās (uzlabojums) $\geq 2,0$ attiecībā pret sākumstāvokli vai kā iespējami zemākā rādītāja sasniegšana. ASAS 40 bija sekundārais kritērijs. Sākumstāvoklī 37% un 41% pacientu bija augsta slimības aktivitāte ($ASDAS \geq 2,1$ un $\leq 3,5$), 62% un 58% pacientu bija ļoti augsta slimības aktivitāte ($ASDAS > 3,5$) attiecīgi CIMZIA grupā un placebo grupā.

Klīniskā atbildes reakcija

Pētījums AS0006, kas tika veikts ar pacientiem bez radiogrāfiskām iekaisuma pazīmēm sakroileālajās locītavās, apstiprināja ietekmi, kas iepriekš bija pierādīta šajā apakšgrupā AS001 pētījumā.

52. nedēļā statistiski lielāka daļa pacientu, kas tika ārstēti ar Cimzia, sasniedza ASDAS-MI reakciju, salīdzinot ar pacientiem, kas tika ārstēti ar placebo. Ar Cimzia ārstētiem pacientiem bija arī uzlabojumi salīdzinājumā ar placebo daudzos aksiālā spondilartrīta slimības aktivitātes rādītājos, ieskaitot CRP. Gan 12., gan 52. nedēļā ASAS 40 reakcijas bija nozīmīgi pārākas nekā placebo grupā. Galvenie rezultāti parādīti 10. tabulā.

10. tabula. ASDAS-MI un ASAS 40 atbildes reakcijas AS0006 pētījumā (procentos pacientu)

Rādītāji	Placebo N= 158	Cimzia^a 200 mg ik pēc 2 nedēļām N= 159
ASDAS-MI 52. nedēļā	7%	47%*
ASAS 40 12. nedēļā	11%	48%*
52. nedēļā	16%	57%*

^a Cimzia ievadīja ik pēc 2 nedēļām, pirms tam ievadot piesātinošu 400 mg devu 0., 2. un 4. nedēļā

* $p < 0,001$.

Visi procentuālie rādītāji atspoguļo pacientu daļu, kam bija reakcija pilnā analīzes kopā.

Pacientu procentuālā daļa, kas 52. nedēļā sasniedza neaktīvu slimību pēc ASDAS ($ASDAS < 1,3$), bija 36,4% Cimzia grupā, salīdzinot ar 11,8% placebo grupā.

Ar Cimzia ārstēti pacienti 52. nedēļā uzrādīja klīniski nozīmīgu uzlabojumu pēc Māstrihtas ankilozējošā spondilīta entezīta skalas (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, MASES*), salīdzinot ar placebo (vidējo izmaiņu no sākumstāvokļa mazākā kvadrātiskā novirze, attiecīgi -2,4 - 0,2).

Psoriātisks artrīts

Cimzia efektivitāte un drošums tika vērtēts vienā daudzcentru, randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā (PsA001), kurā piedalījās 409 ≥ 18 gadus veci pacienti ar pieaugušo vecumā sākušos aktīvu psoriātisku artrītu vismaz 6 mēnešus ilgi, kā tas definēts pēc Psoriātiska artrīta klasifikācijas (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis – CASPAR*) kritērijiem. Pacientiem bija ≥ 3 pietūkušas un jutīgas locītavas un paaugstināti akūtās fāzes reaģenti. Pacientiem bija arī aktīvs psoriātisks ādas bojājums vai dokumentēta psoriāze anamnēzē un nepietiekoša atbildes reakcija uz vienu vai vairākiem SMPRZ. Iepriekšēja ārstēšana ar vienu TNF antagonistu bija atļauta, un 20% pacientu iepriekš bija pakļauti TNF antagonistu iedarbībai. Pacienti saņēma Cimzia piesātinošo devu 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā (abās ārstēšanas grupās) vai placebo, kam sekoja Cimzia vai nu 200 mg katru otro nedēļu, vai 400 mg katru ceturto nedēļu, vai arī placebo katru otro nedēļu. 72,6% pacientu vienlaikus saņēma NPL un 70,2% pacientu saņēma standarta SMPRZ. Divi pētījuma primārie mērķa kritēriji bija pacientu procentuālais īpatsvars ar ACR 20 atbildes reakciju 12. nedēļā un izmaiņas

modificētā kopējā *Sharp* skalā (*modified Total Sharp Score – mTSS*) 24. nedēļā, salīdzinot ar pētījuma sākumu. Cimzia efektivitāte un drošums pacientiem ar PsA, kam dominēja sakroileīta vai aksiāla spondilartrīta simptomi, netika atsevišķi analizēti.

Pētījuma pēc 24 nedēļu dubultaklā, placebo kontrolētā ārstēšanas perioda sekoja 24 nedēļu aklās devas ārstēšanas periods un 168 nedēļas ilgs atklātās ārstēšanas periods. Maksimālais pētījuma ilgums bija 216 nedēļas. Visi pacienti Cimzia saņēma gan aklās devas periodā, gan sekojošā atklātā periodā. Kopumā 264 pacienti (64,5%) pabeidza visu 216 nedēļu pētījumu.

ACR atbildes reakcija

Statistiski nozīmīgi augstāks ACR 20 atbildes reakcijas rādītājs 12. un 24. nedēļā bija pacientiem, kas saņēma Cimzia, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma placebo ($p<0,001$). Katrā vizītē, sākot no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai, pacientu procentuālais īpatsvars ar ACR 20 atbildes reakciju bija klīniski nozīmīgs pacientu grupās, kas saņēma Cimzia 200 mg katru otro nedēļu un Cimzia 400 mg katru ceturto nedēļu, salīdzinot ar placebo grupu (nominālais $p\leq 0,001$ katrā vizītē). Pacientiem, kuri saņēma Cimzia, bija arī ievērojami uzlabojumi ACR 50 un 70 atbildes reakcijas rādītājos. Pacientiem, kas saņēma Cimzia novēroja psoriātiska artrīta raksturīgāko perifērās aktivitātes rādītāju (piemēram, pietūkušu locītavu skaits, sāpīgu/jutīgu locītavu skaits, daktilīts un entezīts) uzlabošanās 12. un 24. nedēļā (nominālā p -vērtība $p<0,01$).

PsA001 klīniskā pētījuma galvenie efektivitātes rezultāti ir parādīti 11. tabulā.

11. tabula. PsA001 klīniskā pētījuma galvenie efektivitātes rezultāti (pacientu procentuālais īpatsvars)

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

(a) Cimzia, kas nozīmēta katru otro nedēļu, pirms tam piesātinošā devā 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā.

(b) Cimzia, kas nozīmēta katru ceturto nedēļu, pirms tam piesātinošā devā 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā.

(c) Pacientiem ar psoriāzi vismaz 3% ķermeņa virsmas laukuma (*Body Surface Area – BSA*) pētījuma sākumā.

* $p<0,01$, Cimzia, salīdzinot ar placebo.

** $p<0,001$, Cimzia, salīdzinot ar placebo.

*** $p<0,001$ (nomināls) Cimzia, salīdzinot ar placebo.

Rezultāti no randomizētas kopas. Ārstēšanas atšķirība: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (un attiecīgais 95% ticamības intervāls (TI) un p -vērtība) noteikti, izmantojot standarta divpusēju *Wald* asimptotisku standartklūdu testu. Pacientiem, kas izvairījās no ārstēšanas vai par viņiem trūka datu, izmantoja *Non-responder Imputation (NRI)* metodi.

No 273 pacientiem, kas sākumā bija randomizēti Cimzia 200 mg katru otro nedēļu un 400 mg katru ceturto nedēļu ārstēšanas grupās, 237 (86,8%) joprojām saņēma šo ārstēšanu 48. nedēļā. No 138 pacientiem, kas bija randomizēti un saņēma Cimzia 200 mg katru otro nedēļu, 48. nedēļā 92, 68

un 48 pacientiem bija attiecīgi ACR 20/50/70 atbildes reakcija. No 135 pacientiem, kas bija randomizēti un saņēma Cimzia 400 mg katru ceturto nedēļu, 89, 62 un 41 pacientam bija attiecīgi ACR 20/50/70 atbildes reakcija. Pacientiem, kuri palika pētījumā, ACR 20, 50 un 70 atbildes reakciju rādītāji saglabājās 216 nedēļas. Tas pats attiecas uz citiem perifērās aktivitātes rādītājiem (piemēram, pietūkušu locītavu skaits, sāpīgu/jutīgu locītavu skaits, daktilīts un entezīts).

Radiogrāfiskā atbildes reakcija

PsA001 klīniskajā pētījumā strukturālā bojājuma progresēšanas kavēšana tika vērtēta radiogrāfiski un izteikta kā izmaiņas modificētā kopējā *Sharp* skalā (*mTSS*) un tās sastāvdaļās, erozijas punktu skaita un locītavas spraugas sašaurināšanās (*LSS*) punktu skaita pārmaiņas 24. nedēļā, salīdzinot ar pētījuma sākumu. *mTSS* skala tika modificēta atbilstoši psoriātiskam artrītam, pievienojot roku distālās starpfalangu locītavas. Nosakot pēc izmaiņām kopējā *mTSS* skalā no pētījuma sākuma, ārstēšana ar Cimzia kavēja radiogrāfisku pārmaiņu progresēšanu 24. nedēļā, salīdzinot ar placebo ārstēšanu (*LS* vidējais [$\pm$ SE] rādītājs bija 0,28 [$\pm$ 0,07] placebo grupā, salīdzinot ar 0,06 [$\pm$ 0,06] Cimzia visās devu grupās; $p=0,007$). Pacientu apakšgrupā ar paaugstinātu radiogrāfisko izmaiņu progresēšanas risku (pacienti ar *mTSS* rādītāju >6 pētījuma sākumā), lietojot Cimzia, radiogrāfisko izmaiņu progresēšanas kavēšana saglabājās līdz pat 48. nedēļai. Pacientiem, kuri palika pētījumā, radiogrāfisko izmaiņu progresēšanas kavēšana saglabājās 216 nedēļas.

Fizisko funkciju atbildes reakcija un ar veselību saistītie rezultāti

PsA001 klīniskajā pētījumā pacienti, kas saņēma Cimzia, ziņoja par būtisku fizisko funkciju uzlabošanos, vērtējot pēc Veselības stāvokļa novērtējuma aptaujas (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (HAQ-DI)), uzlabošanos attiecībā uz sāpēm, vērtējot pēc Pacienta artrīta sāpju novērtējuma aptaujas (PAAP) un attiecībā uz nogurumu (nespēku), vērtējot pēc Noguruma novērtējuma skalas (*Fatigue Assessment Scale – FAS*), salīdzinot ar placebo grupu. Pacienti, kas saņēma Cimzia, ziņoja par būtisku uzlabošanos attiecībā uz ar veselību saistīto dzīves kvalitāti, vērtējot pēc psoriātiska artrīta dzīves kvalitātes (PsQoL) un SF-36 Fizisko un psihisko komponentu skalām, un attiecībā uz produktivitāti darbā un māsaimniecībā saistībā ar psoriātisku artrītu, atbilstoši Darba produktivitātes aptaujai (*Work Productivity Survey*), salīdzinot ar placebo grupu. Pacientiem, kuri turpināja pētījumu, uzlabojumi visos augstākminētajos rādītājos saglabājās 216 nedēļas.

Perēkļveida psoriāze

Cimzia efektivitāte un drošums tika novērtēts divos placebo kontrolētos pētījumos (CIMPASI-1 un CIMPASI-2) un vienā placebo un aktīvi kontrolētā pētījumā (CIMPACT) pacientiem, kuru vecums bija ≥ 18 gadiem un kuriem bija vidēji smaga līdz smaga hroniska perēkļveida psoriāze vismaz 6 mēnešus. Pacientiem psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indeksa (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) rādītājs bija ≥ 12 , ķermeņa virsmas laukuma (body surface area, BSA) iesaiste bija $\geq 10\%$, ārstu kopējā novērtējuma (Physician Global Assessment, PGA) rādītājs bija ≥ 3 , kā arī viņi bija sistēmiskas terapijas un/vai fototerapijas, un/vai ķīmijfototerapijas kandidāti. Pacienti, kuriem sākotnēji nebija atbildes reakcijas uz nevienu iepriekš veiktu bioloģisku terapiju (definēta kā atbildes reakcijas trūkums ārstēšanas pirmo 12 nedēļu laikā), tika izslēgti no III fāzes pētījumiem (CIMPASI-1, CIMPASI-2 un CIMPACT). Cimzia efektivitāte un drošums tika izvērtēts, salīdzinot ar etanercept pētījumā CIMPACT.

Pētījumos CIMPASI-1 un CIMPASI-2 citi novērtētie primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija to pacientu daļa, kas sasniedza rezultātu PASI 75 un PGA “tīrs” vai “gandrīz tīrs” (ar vismaz 2 punktu samazinājumu salīdzinājumā ar sākuma stāvokli) 16. nedēļā. Pētījumā CIMPACT primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija to pacientu daļa, kas sasniedza rezultātu PASI 75 12. nedēļā. PASI75 un PGA 16. nedēļā bija galvenie sekundārie mērķa kritēriji. PASI 90 16. nedēļā bija galvenais sekundārais mērķa kritērijs visos 3 pētījumos.

Pētījumos CIMPASI-1 un CIMPASI-2 tika attiecīgi novērtēti 234 un 227 pacienti. Abos pētījumos pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo vai Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām (pēc sākotnējās piesātinošās Cimzia 400 mg devas 0., 2. un 4. nedēļā) vai Cimzia 400 mg ik pēc 2 nedēļām. 16. nedēļā tie pacienti, kas bija randomizēti Cimzia saņemšanai, un kuri sasniedza atbildes reakciju PASI 50, turpināja saņemt Cimzia līdz 48. nedēļai ar to pašu randomizācijā noteikto devu. Pacienti, kas sākotnēji bija randomizēti placebo saņemšanai, un kuri sasniedza atbildes reakciju PASI 50, bet

nesasniedza atbildes reakciju PASI 75 16. nedēļā, saņēma Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām (ar piesātinošo Cimzia 400 mg devu 16., 18. un 20. nedēļā). Pacienti ar neadekvātu atbildes reakciju 16. nedēļā (PASI 50 nereaģējošie) bija piemēroti, lai saņemtu Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām atklātā veidā līdz maksimāli 128 nedēļām.

Pētījumā CIMPACT tika novērtēti 559 pacienti. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo vai Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām (pēc sākotnējās piesātinošās Cimzia 400 mg devas 0., 2. un 4. nedēļā) vai Cimzia 400 mg ik pēc 2 nedēļām līdz 16. nedēļai, vai etanerceptu 50 mg divreiz nedēļā līdz 12. nedēļai. Pacienti, kas sākotnēji bija randomizēti Cimzia saņemšanai, un kuri sasniedza atbildes reakciju PASI 75 16. nedēļā, tika atkārtoti randomizēti, pamatojoties uz sākotnējo devu shēmu. Pacienti, kas saņēma Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām, atkārtoti tika randomizēti, lai saņemtu Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām, Cimzia 400 mg devu ik pēc 4 nedēļām vai placebo. Pacienti, kas saņēma Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām, atkārtoti tika randomizēti, lai saņemtu Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām, Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām vai placebo. Pacienti tika novērtēti dubultmaskētā placebo kontrolētā veidā līdz 48. nedēļai. Visi pacienti, kas nesaņiedza atbildes reakciju PASI 75 16. nedēļā, piedalījās izņēmuma grupā un saņēma Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām atklātā veidā līdz maksimāli 128 nedēļām.

Visos trīs pētījumos aklajam 48 nedēļu uzturēšanas periodam sekoja 96 nedēļu atklātas ārstēšanas periods pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija uz PASI 50 48. nedēļā. Visi šie pacienti, ieskaitot tos, kuri saņēma Cimzia 400 mg ik pēc 2 nedēļām, uzsāka atklāto periodu, lietojot Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām.

Pacienti galvenokārt bija vīrieši (64%) un kaukāzieši (94%) ar vidējo vecumu 45,7 gadi (no 18 līdz 80 gadiem); no tiem 7,2% bija > 65 gadus veci. No 850 pacientiem, kas šajos placebo kontrolētajos pētījumos tika randomizēti, lai saņemtu placebo vai Cimzia, 29% pacientu iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju psoriāzes ārstēšanai. 47% iepriekš bija saņēmuši fototerapiju vai ķīmijfototerapiju, un 30% iepriekš bija saņēmuši bioloģisku terapiju psoriāzes ārstēšanai. No 850 pacientiem 14% bija saņēmuši vismaz vienu TNF antagonistu, 13% bija saņēmuši anti IL-17 un 5% bija saņēmuši anti-IL 12/23. Astonņpadsmit procentu pacientu ziņoja par psoriātiska artrīta vēsturi pētījuma sākumā. Pētījuma sākumā PASI vidējais rādītājs bija 20 un tas bija diapazonā no 12 līdz 69. Pētījuma sākumā PGA rādītājs bija no vidēji smaga (70%) līdz smagam (30%). Pētījuma sākumā vidējais BSA bija 25% un tas bija diapazonā no 10% līdz 96%.

Klīniskā atbildes reakcija 16. un 48. nedēļā

Galvenie pētījumu CIMPASI-1 un CIMPASI-2 rezultāti ir parādīti 12. tabulā.

12. tabula. Klīniskā atbildes reakcija pētījumos CIMPASI-1 un CIMPASI-2 16. un 48. nedēļā

	16. nedēļa			48. nedēļa	
CIMPASI-1					
	Placebo N=51	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=95	Cimzia 400 mg Q2W N=88	Cimzia 200 mg Q2W N=95	Cimzia 400 mg Q2W N=88
PGA “tīrs” vai “gandrīz tīrs” ^{b)}	4,2%	47,0%*	57,9%*	52,7%	69,5%
PASI 75	6,5%	66,5%*	75,8%*	67,2%	87,1%
PASI 90	0,4%	35,8%*	43,6%*	42,8%	60,2%
CIMPASI-2					
	Placebo N=49	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=91	Cimzia 400 mg Q2W N=87	Cimzia 200 mg Q2W N=91	Cimzia 400 mg Q2W N=87
PGA “tīrs” vai “gandrīz tīrs” ^{b)}	2,0%	66,8%*	71,6%*	72,6%	66,6%
PASI 75	11,6%	81,4%*	82,6%*	78,7%	81,3%
PASI 90	4,5%	52,6%*	55,4%*	59,6%	62,0%

a) Cimzia 200 mg deva, kas lietota ik pēc 2 nedēļām, pirms tam saņemot piesātinošo 400 mg devu 0., 2., 4. nedēļā.

b) PGA 5 kategoriju skala. Veiksmīga ārstēšana ("tīrs" (0) vai "gandrīz tīrs"(1)) tika noteikta, ja nebija psoriāzes pazīmju vai bojātās vietas bija dabiskā līdz rozā krāsā, bez perēkļveida sabiezējuma un bez fokālas zvīņošanās vai ar minimālu zvīņošanos.

* Cimzia salīdzinājumā ar placebo: $p < 0,0001$.

PASI and PGA atbildes reakcijas rādītāji un p vērtības tika novērtētas, pamatojoties uz logistisku regresijas modeli, kurā trūkstošie dati tika aplēsti, izmantojot vairākkārtējas aplēses, pamatojoties uz MCMC metodi. Pacienti, kuri bija izvairījušies no ārstēšanas vai izstājušies (pamatojoties uz atbildes reakciju: PASI 50 nav sasniegts), 48. nedēļā tika uzskatīti kā nereaģējoši.

Rezultāti ir no randomizētā kopuma.

Galvenie pētījuma CIMPACT rezultāti ir parādīti 13. tabulā.

13. tabula. Klīniskā atbildes reakcija pētījumā CIMPACT 12. un 16. nedēļā

	12. nedēļa				16. nedēļa		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg Q2W N=167	Etanecerppts 50 mg BiW N=170	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W N=165	Cimzia 400 mg Q2W N=167
PASI 75	5%	61,3%*. [§]	66,7%*. ^{§§}	53,3%	3,8%	68,2%*	74,7%*
PASI 90	0,2%	31,2%*	34,0%*	27,1%	0,3%	39,8%*	49,1%*
PGA tīrs vai gandrīz tīrs ^{b)}	1,9%	39,8%**	50,3%*	39,2%	3,4%	48,3%*	58,4%*

a) Cimzia 200 mg deva, kas lietota ik pēc 2 nedēļām, pirms tam saņemot piesātinošo 400 mg devu 0., 2., 4. nedēļā.

b) PGA 5. kategorijas skala. Veiksmīga ārstēšana ("tīrs" (0) vai "gandrīz tīrs"(1)) tika noteikta, ja nebija psoriāzes pazīmju vai bojātās vietas bija dabiskā līdz rozā krāsā, bez perēkļveida sabiezējuma un bez fokālas zvīņošanās vai ar minimālu zvīņošanos.

* Cimzia salīdzinājumā ar placebo: $p < 0,0001$

[§] Cimzia 200 mg deva ik pēc 2 nedēļām izrādījās līdzvērtīga etanecerpta 50 mg devai divreiz nedēļā (atšķirība starp etanecerptu un Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām bija 8,0%, 95% TI -2,9, 18,9), pamatojoties uz iepriekš noteiktu līdzvērtīguma novērtējuma robežu 10%).

^{§§} Cimzia 400 mg deva ik pēc 2 nedēļām izrādījās pārāka par etanecerpta 50 mg devu divreiz nedēļā ($p < 0,05$).

** Cimzia salīdzinājumā ar placebo: $p < 0,001$. Atbildes reakciju rādītāji un p vērtības, pamatojoties uz logistisku regresijas modeli. Trūkstošie dati tika aplēsti, izmantojot vairākkārtējas aplēses, pamatojoties uz MCMC metodi.

Rezultāti ir no randomizētā kopuma.

Visos trīs pētījumos PASI 75 atbildes reakcijas rādītāji bija ievērojami lielāki Cimzia grupā salīdzinājumā ar placebo, sākot no 4. nedēļas.

Abas Cimzia devas pierādīja savu efektivitāti salīdzinājumā ar placebo neatkarīgi no vecuma, dzimuma, svara, KMI, psoriāzes slimības ilguma, iepriekšējās ārstēšanas ar sistēmisku terapiju un iepriekšējās ārstēšanas ar bioloģiskiem līdzekļiem.

Atbildes reakcijas uzturēšana

Pētījumu CIMPASI-1 un CIMPASI-2 integrētā analizē pacientiem, kuriem bija PASI 75 atbildes reakcija 16. nedēļā, un kuri saņēma Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām (N=134 no 175 randomizētām pētāmajām personām) vai Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām (N=132 no 186 randomizētām pētāmajām personām), 48. nedēļā atbildes reakcijas uzturēšana attiecīgi bija 98,0% un 87,5%. Pacientiem, kuriem PGA rādītājs bija "tīrs" vai "gandrīz tīrs" 16. nedēļā, un kuri saņēma

Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām (N=103 no 175) vai Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām (N=95 no 186), 48. nedēļā atbildes reakcijas uzturēšana attiecīgi bija 85,9% un 84,3%.

Pēc papildu 96 nedēļu atklātās ārstēšanas (144. nedēļa) tika novērtēta atbildes reakcijas uzturēšana. Divdesmit viens procents no visām randomizētajām pētāmajām personām nokļuva novērošanā pirms 144. nedēļas. Aptuveni 27% no pētījumu pabeigušajām pētāmajām personām, kuras uzsāka atklāto ārstēšanu laikā no 48. līdz 144. nedēļai ar Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām, devu atbildes reakcijas uzturēšanai palielināja līdz Cimzia 400 mg ik pēc 2 nedēļām. Analīzē, kurā visi pacienti ar neveiksmīgu ārstēšanu tika uzskatīti par nereagējošiem, Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām ārstēšanas grupas atbildes reakcijas uzturēšana attiecīgajam mērķa kritērijam pēc papildu 96 nedēļu atklātās terapijas bija 84,5% PASI 75 pētāmajām personām, kuras bija reagējušas 16. nedēļā, un 78,4% PGA „tīrs” vai „gandrīz tīrs”. Cimzia 400 mg ik pēc 2 nedēļām ārstēšanas grupas, kura uzsāka atklāto periodu ar Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām, atbildes reakcijas uzturēšana bija 84,7% PASI 75 pētāmajām personām, kuras reagēja 16. nedēļā, un 73,1% PGA „tīrs” vai „gandrīz tīrs”.

Šie atbildes reakcijas rādītāji pamatojās uz loģistisku regresijas modeli, kurā trūkstošie dati tika aplēsti 48 vai 144 nedēļu ilgā periodā, izmantojot vairākkārtējas aplēses (MCMC metode) apvienojumā ar NRI neveiksmīgām ārstēšanām.

Pētījumā CIMPACT pacientiem ar PASI 75 atbildes reakciju 16. nedēļā, kuri bija saņēmuši Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām un tika atkārtoti randomizēti, lai saņemtu Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām, Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām vai placebo, 48. nedēļā bija lielāks PASI 75 atbildes reakciju procentuālais lielums Cimzia grupās, salīdzinot ar placebo (attiecīgi 98,0%, 80,0% un 36,0%). Arī pacientiem ar PASI 75 atbildes reakciju 16. nedēļā, kuri bija saņēmuši Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām un tika atkārtoti randomizēti, lai saņemtu Cimzia 400 mg devu ik pēc 4 nedēļām, Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām vai placebo, 48. nedēļā bija lielāks PASI 75 atbildes reakciju procentuālais lielums Cimzia grupās, salīdzinot ar placebo (attiecīgi 88,6%, 79,5% un 45,5%). Trūkstošiem datiem tika izmantota Non-responder Imputation (NRI) metode.

Dzīves kvalitāte / pacientu ziņotie galarezultāti

Pētījumos CIMPASI-1 un CIMPASI-2 16. nedēļā novēroja statistiski nozīmīgu dermatoloģiskās dzīves kvalitātes indeksa (Dermatology Life Quality Index, DLQI) uzlabojumu pret sākumstāvokli, salīdzinot ar placebo. Vidējie samazinājumi (uzlabojumi) DLQI, salīdzinot ar sākumstāvokli 16. nedēļā bija robežās no -8,9 līdz -11,1 ar Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām, no -9,6 līdz -10,0 ar Cimzia 400 mg ik pēc 2 nedēļām, salīdzinot ar placebo -2,9 līdz -3,3.

Bez tam 16. nedēļā ārstēšana ar Cimzia tika saistīta ar lielāku pacientu procentuālo daļu, kas sasniedza DLQI rādītāju 0 vai 1 (Cimzia 400 mg deva ik pēc 2 nedēļām, attiecīgi 45,5% un 50,6%; Cimzia 200 mg deva ik pēc 2 nedēļām, attiecīgi 47,4% un 46,2%, salīdzinot ar placebo, kam bija attiecīgi 5,9% un 8,2%).

DLQI indeksa uzlabojumi saglabājās vai nedaudz samazinājās līdz 144. nedēļai.

Ar Cimzia ārstētie pacienti ziņoja par lielāku uzlabojumu slimnīcu trauksmes un depresijas skalā HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale), salīdzinājumā ar placebo.

Imūngenitāte

Turpmāk sniegtie dati atspoguļo to pacientu procentuālo īpatsvaru, kuru testa rezultāti tika uzskatīti par pozitīviem attiecībā uz antivielām pret certolizumaba pegolu ar ELISA, un pēc tam izmantojot jutīgāku metodi, un ir ļoti atkarīgi no testa jutīguma un specifiskuma. Novērotā antivielu (ieskaitot neitralizējošās antivielas) pozitivitātes sastopamība testā ir ļoti atkarīga no vairākiem faktoriem, ieskaitot testa jutīgumu un specifiskumu, testēšanas metodoloģiju, paraugu apstrādi, paraugu ņemšanas laiku, vienlaicīgi lietotajām zālēm un pamatslimībām. Šo iemeslu dēļ antivielu pret certolizumaba

pegolu sastopamības salīdzinājums zemāk aprakstītajos pētījumos ar antiviēlu sastopamību citos pētījumos vai pret citām zālēm var būt maldinošs.

Reimatoīdais artrīts

RA placebo kontrolētos klīniskos pētījumos kopējais pacientu īpatsvars ar antiviēlām pret Cimzia, kas bija nosakāmas vismaz 1 gadījumā, bija 9,6%. Aptuveni vienai trešdaļai pacientu, kam bija pozitīvs antiviēlu noteikšanas izmeklējuma rezultāts, bija antiviēlas ar neitralizējošu aktivitāti *in vitro*. Pacienti, kas vienlaikus tika ārstēti arī ar imūno sistēmu nomācošiem līdzekļiem (MTX), antiviēlas radās retāk nekā pacientiem, kas pētījuma sākumā neliētoja imūno sistēmu nomācošus līdzekļus. Antiviēlu veidošanās bija saistīta ar mazāku zāļu koncentrāciju plazmā un, dažiem pacientiem – arī ar samazinātu to efektivitāti.

2 ilgtermiņa (iedarbība līdz 5 gadiem) atklātos pētījumos, kopējais procentuālais pacientu īpatsvars ar antiviēlām pret Cimzia, kas bija nosakāmas vismaz vienā gadījumā, bija 13% (8,4% no kopējā pacientu īpatsvara bija pārejoša antiviēlu veidošanās un papildus 4,7% bija pastāvīga antiviēlu veidošanās pret Cimzia). Kopējais procentuālais pacientu īpatsvars, kam bija pozitīvs antiviēlu noteikšanas izmeklējuma rezultāts ar pastāvīgi samazinātu zāļu koncentrāciju plazmā, tika noteikts 9,1%. Līdzīgi kā placebo kontrolētos pētījumos, dažiem pacientiem pozitīvu antiviēlu veidošanās bija saistīta ar samazinātu efektivitāti.

Farmakodinamiskais modelis, kas pamatots ar III fāzes pētījuma datiem, paredz, ka aptuveni 15% pacientu veidojas antiviēlas 6 mēnešos, liētojot ieteicamās devas (200 mg ik 2. nedēļu, pēc piesātinošas devas) un bez vienlaicīgas MTX liētošanas. Šis skaitlis samazinās, paliēlinot vienlaicīgi lietotā MTX devas. Šie dati atbilst novērotajiem datiem.

Psoriātisks artrīts

III fāzes placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pacientiem ar psoriātisku artrītu kopējais procentuālais pacientu īpatsvars ar antiviēlām pret Cimzia, kas bija nosakāmas vismaz vienā gadījumā līdz 24. nedēļai, bija 11,7%. Antiviēlu veidošanās bija saistīta ar samazinātu zāļu koncentrāciju plazmā.

Visa pētījuma laikā (ekspozīcijas ilgums līdz pat 4 gadiem) kopējais procentuālais pacientu īpatsvars ar antiviēlām pret Cimzia, kas bija nosakāmas vismaz vienā gadījumā, bija 17,3% (8,7% antiviēlu veidošanās bija pārejoša un 8,7% antiviēlu veidošanās pret Cimzia bija pastāvīga). Tika aprēķināts, ka kopējais procentuālais pacientu īpatsvars, kuri bija antiviēlu pozitīvi, ar pastāvīgu zāļu koncentrācijas samazinājumu plazmā bija 11,5%.

Perēķļveida psoriāze

III fāzes placebo un aktīvi kontrolētos pētījumos to pacientu procentuālais daudzums, kam bija pozitīvas antiviēlas pret Cimzia vismaz vienā gadījumā ārstēšanas laikā līdz 48. nedēļai, bija 8,3% (22/265) un 19,2% (54/281) pacientiem, kas attiecīgi saņēma Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām un Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām. Pētījumos CIMPASI-1 un CIMPASI-2 sešdesmit pacientiem bija pozitīvs antiviēlu tests, 27 no šiem pacientiem tās tika novērtētas kā neitralizējošas un tests bija pozitīvs. Pirmie pozitīvie antiviēlu testi atklātās ārstēšanas periodā tika novēroti 2,8% (19/668) pacientu. Pozitīvs antiviēlu tests tika saistīts ar samazinātu zāļu koncentrācijas daudzumu plazmā un dažiem pacientiem ar samazinātu efektivitāti.

Aksiāls spondilartrīts

AS001

AS001 III fāzes placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pacientiem ar aksiālu spondilartrītu (ankilozējoša spondilīta un aksiālā spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma subpopulācijas) kopējais procentuālais pacientu īpatsvars ar antiviēlām pret Cimzia, kas bija nosakāmas vismaz vienā gadījumā līdz 24. nedēļai, bija 4,4%. Antiviēlu veidošanās bija saistīta ar pazeminātu zāļu koncentrāciju plazmā.

Visa pētījuma laikā (līdz pat 192 nedēļām) kopējais procentuālais pacientu īpatsvars ar antiviēlām pret Cimzia, kas bija nosakāmas vismaz vienā gadījumā, bija 9,6% (4,8% antiviēlu veidošanās bija pārejoša un 4,8% antiviēlu veidošanās pret Cimzia bija pastāvīga). Tika aprēķināts, ka kopējais

procentuālais pacientu īpatsvars, kuri bija antivielu pozitīvi, ar pastāvīgi pazeminātu zāļu koncentrāciju plazmā bija 6,8%.

AS0006 un C-OPTIMISE

AS0006 pētījumā (un pēc tam arī C-OPTIMISE pētījumā) pirmo reizi tika izmantots jutīgāks un pret zālēm noturīgs tests, kā rezultātā lielākai daļai paraugu bija nosakāmas antivielas pret Cimzia un līdz ar to tika konstatēta lielāka pacientu, kas klasificējami kā pacienti ar pozitīvu antivielu testu, sastopamība. AS0006 kopējais pacientu skaits, kuriem bija pozitīvs rezultāts attiecībā uz antivielām pret Cimzia, bija 97% (248/255 pacientiem) pēc līdz 52 nedēļu ilgas ārstēšanas. Tikai augstākie titri bija saistīti ar samazinātu Cimzia līmeni plazmā, taču netika novērota ietekme uz efektivitāti. Līdzīgi rezultāti attiecībā uz antivielām pret Cimzia tika novēroti C-OPTIMISE. C-OPTIMISE rezultāti arī liecināja, ka devas samazināšana līdz Cimzia 200 mg ik pēc 4 nedēļām nemainīja imūngenitātes rezultātus.

Aptuveni 22% (54/248) no pacientiem pētījumā AS0006, kuriem jebkad bija pozitīvs Cimzia antivielas rezultāts, bija antivielas, kas tika klasificētas kā neitralizējošas. Antivielu neitralizējošais stāvoklis C-OPTIMISE netika vērtēts.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Certolizumaba pegola koncentrācija plazmā plašā intervālā bija proporcionāla devai. Novērotā farmakokinētika pacientiem ar reimatoīdo artrītu un psoriāzi bija līdzvērtīga veseliem cilvēkiem.

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas ievadīšanas maksimālā certolizumaba pegola koncentrācija plazmā tika novērota laikā no 54 līdz 171 stundai pēc ievadīšanas. Salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, certolizumaba pegola biopieejamība (F) pēc subkutānas ievadīšanas ir aptuveni 80% (intervālā no 76% līdz 88%).

Izkliede

Pacientu ar reimatoīdo artrītu populācijas farmakokinētikas analīzē tika noteikts, ka šķietamais izkļiedes tilpums (V/F) ir 8,01 l un 4,71 l pacientu ar perēkļveida psoriāzi populācijas farmakokinētikas analīzē.

Biotransformācija un eliminācija

PEGilēšana, kovalenta PEG polimēru pievienošana peptīdiem, aizkavē šo savienojumu izvadīšanu no asinsrites ar dažādu mehānismu, tai skaitā, samazināta renālā klīrensa, samazinātas proteolīzes un samazinātas imūngenitātes, palīdzību. Tā certolizumaba pegols ir antivielas Fab' fragments, kas konjugēts ar PEG, lai pagarinātu Fab' terminālo eliminācijas pusperiodu plazmā līdz vērtībai, kas pielīdzināma nešķeltas antivielas produktam. Terminālās eliminācijas fāzes pusperiods ($t_{1/2}$) visām pārbaudītajām devām bija 14 dienas.

Reimatoīdā artrīta populācijas farmakokinētikas analīzē noteiktais klīrenss pēc subkutānas ievadīšanas bija 21,0 ml/h ar 30,8% mainību dažādiem pētījuma dalībniekiem (CV) un 22,0% mainību vienam pētījuma dalībniekam dažādā laikā. Analizējot ar iepriekš norādīto ELISA metodi, antivielas pret certolizumaba pegolu izraisīja klīrensa palielināšanos aptuveni trīs reizes. Salīdzinot ar personām, kuru ķermeņa masa ir 70 kg, klīrenss ir par 29% zemāks un par 38% augstāks, attiecīgi RA pacientiem ar ķermeņa masu 40 kg un 120 kg. Klīrenss pēc subkutānas devas pacientiem ar psoriāzi bija 14 ml/h ar 22,2% (CV) mainību dažādiem pētījuma dalībniekiem.

Fab' fragmenti veido olbaltumvielu savienojumus un ir sagaidāms, ka tiks degradēti ar proteolīzi peptīdos un aminoskābēs. Dekonjugēts PEG komponents tiek ātri izvadīts no plazmas un nezināms daudzums izdalās caur nierēm.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Speciāli klīniskie pētījumi, lai novērtētu nieru darbības traucējumu ietekmi uz certolizumaba pegola vai tā PEG frakcijas farmakokinētiku, nav veikti. Taču populāciju farmakokinētikas analīze pētījuma

dalībniekiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem neliecina par kreatinīna klīrensa ietekmi. Dati nav pietiekami, lai sniegtu devas ieteikumu vidēji smagu un smagu nieru darbības traucējumu gadījumā. Sagaidāms, ka certolizumaba pegola PEG frakcijas farmakokinētika būs atkarīga no nieru darbības, taču tā nav vērtēta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Speciāli klīniskie pētījumi, lai novērtētu aknu darbības traucējumu ietekmi uz certolizumaba pegola farmakokinētiku, nav veikti.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 g.v.)

Speciāli klīniskie pētījumi, kuros piedalītos gados vecāki pacienti, nav veikti. Taču reimatoīdā artrīta pacientu populācijas farmakokinētikas analīzē, kurā 78 pētījuma dalībnieki (13,2% populācijas) bija vismaz 65 gadus veci, un vecākais pētījuma dalībnieks bija 83 gadu vecs, vecuma ietekmi nenovēroja. Populācijas farmakokinētikas analīzē pieaugušiem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi netika novērota vecuma ietekme.

Grūtniecība

Klīniskā pētījumā 21 sieviete saņēma Cimzia uzturošo devu 200 mg vai 400 mg ik pēc 2 nedēļām vai 400 mg ik pēc 4 nedēļām grūtniecības laikā un vismaz 13 nedēļas pēc dzemdībām (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pamatojoties uz populācijas FK modelēšanu novērtētā Cimzia sistēmiskās iedarbības mediāna pētītajām devu shēmām bija par 22 % (AUC) un 36 % (C_{min}) zemāka grūtniecības laikā (vislielākā samazināšanās novērota trešajā trimestrī), salīdzinot ar pēcdzemdību periodu vai personām, kuras nav grūtnieces.

Lai gan certolizumaba pegola koncentrācija plazmā grūtniecības laikā bija zemāka nekā pēcdzemdību periodā, tā joprojām bija koncentrāciju diapazonā, kas novērots pieaugušām pacientēm, kas nav grūtnieces un kurām ir psoriāze, axSpA un reimatoīdai artrīts.

Dzimums

Dzimums neietekmēja certolizumaba pegola farmakokinētiku. Par cik klīrenss samazinās, samazinoties ķermeņa masai, sievietes var būt vairāk pakļautas certolizumaba pegola sistēmiskai iedarbībai.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Pamatojoties uz II fāzes un III fāzes klīnisko pētījumu datiem par pacientiem ar reimatoīdo artrītu, tika noteikta populācijas iedarbības un atbildes reakcijas saistība starp vidējo certolizumaba pegola koncentrāciju plazmā devu intervālā (C_{vid}) un efektivitāti (ACR 20 atbildes reakcijas definīcijai).

Tipiska C_{vid} , kas rada pusi no maksimālās ACR 20 atbildes reakcijas varbūtības (EC_{50}), bija 17 $\mu\text{g/ml}$ (95% TI: 10-23 $\mu\text{g/ml}$). Līdzīgi pamatojoties uz III fāzes klīniskā pētījuma datiem par pacientiem ar psoriāzi, tika noteikta populācijas iedarbības un atbildes reakcijas saistība starp certolizumaba pegola koncentrāciju plazmā un PASI ar EC_{90} 11,1 $\mu\text{g/ml}$.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pivotālie neklīniskie drošuma pētījumi tika veikti ar makaka sugas mērķiem. Žurkām un mērķiem pēc devām, kas bija lielākas nekā cilvēkiem lietotās, histopatoloģiskos izmeklējumos daudzos orgānos (limfmezglos, injekcijas vietā, liesā, virsnierēs, dzemdē, dzemdes kaklā, smadzeņu asinsvadu pinumā, kā arī asinsvadu pinuma epitēlija šūnās) tika konstatēta šūnu, galvenokārt makrofāgu, vakuolizācija. Iespējams, ka šo atradi izraisīja PEG grupas uzņemšana šūnās. Vakuolizētu cilvēka makrofāgu funkcionālos pētījumos *in vitro* tika konstatēts, ka visas to pārbaudītās funkcijas bija saglabājušās. Pētījumi ar žurkām liecināja, ka >90% ievadītā PEG pēc vienas devas tika izvadīti 3 mēnešu laikā. Galvenais izvadīšanas ceļš bija ar urīnu.

Certolizumaba pegols krusteniski nereaģē ar graužēju TNF. Tādēļ reproduktīvās toksicitātes pētījumi veikti ar homologisku reaģentu, kas atpazīst žurku TNF. Šo datu nozīme cilvēka riska vērtēšanai var būt ierobežota. Izmantojot graužēju anti-žurku TNF α PEGilētu Fab' (cTN3 PF) pēc ilgstoša TNF α nomākuma, žurkām nenovēroja nevēlamu ietekmi uz mātītes veselību vai mātīšu auglību, embrija-

augļa un peri- un postnatāliem reproduktivitātes radītājiem. Žurku tēviņiem novēroja samazinātu spermatozoīdu kustīgumu un noslieci uz mazāku spermatozoīdu skaitu.

Izkliedes pētījumos pierādīts, ka cTN3 PF iespēja nokļūt augļa vai mazuļa asinsritē cauri placentai un ar mātes pienu ir niecīga. Certolizumaba pegols nesaistās ar cilvēka zīdaiņa Fc receptoru (FcRn). Cilvēka slēgta loka placentārās barjeras modelī *ex vivo* iegūtie dati liecina par zemu vai niecīgu pāreju uz augļa nodalījumu. Turklāt FcRn mediētas transcitozes eksperimentos šūnās, kurās transfektēts cilvēka FcRn, uzrādīja nenozīmīgu pānesi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Preklīniskos pētījumos netika konstatēta mutagēna vai klastogēna ietekme. Kancerogenitātes pētījumi ar certolizumaba pegolu nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija acetāts
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Skatīt arī 6.4. apakšpunktu par uzglabāšanu istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Pilnšļirci uzglabāt ārējā kastītē. Sargāt no gaismas.

Pilnšļirces var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu periodu, ne ilgāk par 10 dienām, pasargājot no gaismas. Šī perioda beigās pilnšļirces **ir jāizlieto vai jāizmet.**

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Viena pilnšļirce (I tipa stikls) ar virzuli (brombutila gumija) satur 200 mg certolizumaba pegola vienā ml. Adata aizsargierīce ir no stirola butadiēna gumijas, kas satur dabīgā lateksa gumijas atvasinājumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Iepakojums ar 2 pilnšļircēm un 2 spirta tamponiem.

Vairāku devu iepakojums, kas satur 6 pilnšļirces (3 iepakojumi pa 2) un 6 spirta tamponus (3 iepakojumi pa 2).

Vairāku devu iepakojums, kas satur 10 pilnšļirces (5 iepakojumi pa 2) un 10 spirta tamponus (5 iepakojumi pa 2).

Iepakojums ar 2 pilnšļircēm ar adatas aizsargu un 2 spirta tamponiem (tikai veselības aprūpes speciālistiem).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par rīkošanos

Plašāka informāciju par Cimzia pilnšļirces sagatavošanu un lietošanu sniegta lietošanas instrukcijā.

Šīs zāles paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brisele
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 1. oktobris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 16. maijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pildspalvveida pilnšļircē satur 200 mg certolizumaba pegola (*certolizumab pegol*) vienā ml.

Certolizumaba pegols ir rekombinants, humanizēts antivielas Fab' fragments pret audzēju nekrozes faktoru alfa (*tumor necrosis factor alpha*, TNF α), kas izstrādāts *Escherichia coli* un pēc tam konjugēts ar polietilēnglikolu (PEG).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz dzeltens šķīdums. Šķīduma pH ir aptuveni 4,7.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Cimzia lietošana kombinācijā ar metotreksātu (MTX) ir indicēta:

- vidēji smaga vai smaga aktīva reimatoīdā artrīta (RA) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, ja reakcija uz slimību modificējošām pretreimatisma zālēm (SMPRZ), tai skaitā MTX, nav bijusi adekvāta. Cimzia var lietot monoterapijā gadījumā, ja pacientam ir MTX nepanesība vai terapijas turpināšana ar MTX nav piemērota;
- smaga, aktīva un progresējoša RA ārstēšanai pieaugušajiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar MTX vai citām SMPRZ.

Pierādīts, ka Cimzia lietošana kombinācijā ar MTX mazina locītavu bojājuma progresēšanu, kas tiek pierādīts rentgenoloģiskos izmeklējumos, kā arī uzlabo locītavu fizioloģiskās funkcijas.

Aksiāls spondilartrīts

Cimzia ir indicēta smaga aktīva aksiāla spondilartrīta ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem, ietverot šādas indikācijas.

Ankilozējošais spondilīts (AS) (zināms arī kā aksiāls spondilartrīts ar radiogrāfisku apstiprinājumu)

Pieaugušajiem ar smagu aktīvu ankilozējošo spondilītu, ja šiem pacientiem bijusi nepietiekoša atbildes reakcija vai nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (NPL) nepanesība.

Aksiāls spondilartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma (zināms arī kā aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma)

Pieaugušajiem ar smagu aktīvu aksiālu spondilartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma, bet ar objektīvām iekaisuma pazīmēm – ar paaugstinātu C-reaktīvā olbaltuma (CRO) līmeni un/vai magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI) atradi, ja šiem pacientiem bijusi nepietiekoša atbildes reakcija uz NPL vai to nepanesība.

Psoriātisks artrīts

Cimzia lietošana kombinācijā ar MTX ir indicēta aktīva psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz ārstēšanu ar iepriekš izmantotajiem SMPRZ ir bijusi nepietiekama.

Cimzia var lietot monoterapijā gadījumā, ja pacientam ir metotreksāta nepanesība vai terapijas turpināšana ar metotreksātu nav piemērota.

Perēkļveida psoriāze

Cimzia ir indicēta vidēji smagas līdz smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšanai pieaugušajiem, kuri ir sistēmiskas terapijas kandidāti.

Papildu informāciju par terapeitisko iedarbību skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāsāk un jāuzrauga ārstiem speciālistiem, kuriem ir pieredze tādu slimību diagnostikā un ārstēšanā, kuru gadījumā ir indicēta Cimzia. Pacienti jāizsniedz īpaša Pacienta atgādinājuma kartīte.

Devas

Reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts, aksiāls spondilartīts, perēkļveida psoriāze

Piesātinājošā deva

Ieteicamā Cimzia sākuma deva pieaugušiem pacientiem ir 400 mg (ievadot kā 2 injekcijas zemādā, katra pa 200 mg) 0., 2. un 4. nedēļā. Pacienti ar reimatoīdo artrītu un psoriātisku artrītu MTX lietošana jāturpina Cimzia terapijas laikā, ja tas ir piemērots.

Uzturošā deva

Reimatoīdais artrīts

Pēc sākuma devas ieteicamā Cimzia uzturošā deva pieaugušajiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu ir 200 mg ik pēc divām nedēļām. Kad tiek panākta klīniskā atbildes reakcija, var apsvērt alternatīvu 400 mg uzturošā devas lietošanu ik pēc četrām nedēļām. MTX lietošana jāturpina Cimzia terapijas laikā, ja tas ir piemērots.

Aksiāls spondilartīts

Pēc sākuma devas ieteicamā Cimzia uzturošā deva pieaugušajiem pacientiem ar aksiālu spondilartītu ir 200 mg ik pēc divām nedēļām vai 400 mg ik pēc četrām nedēļām. Pēc vismaz 1 gada ārstēšanas ar Cimzia pacientiem ar ilgstošu remisiju var apsvērt samazinātu 200 mg uzturošo devu ik pēc 4 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Psoriātisks artrīts

Pēc sākuma devas ieteicamā Cimzia uzturošā deva pieaugušajiem pacientiem ar psoriātisku artrītu ir 200 mg ik pēc divām nedēļām. Kad tiek panākta klīniskā atbildes reakcija, var apsvērt alternatīvu 400 mg uzturošā devas lietošanu ik pēc četrām nedēļām. MTX lietošana jāturpina Cimzia terapijas laikā, ja tas ir piemērots.

Attiecībā uz iepriekš minētajām indikācijām pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 nedēļu laikā kopš ārstēšanas sākuma. Ja pacientiem pirmo 12 nedēļu laikā kopš ārstēšanas uzsākšanas nav novērota terapeitiska uzlabošanās, turpmākā terapija rūpīgi jāpārskata no jauna.

Perēkļveida psoriāze

Pēc sākuma devas Cimzia uzturošā deva pieaugušiem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi ir 200 mg ik pēc 2 nedēļām. Pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju var apsvērt 400 mg devas lietošanu ik pēc 2 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pieejamie dati par pacientiem ar perēkļveida psoriāzi liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 16 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Rūpīgi jāapsver terapijas turpināšana pacientiem, kuriem nav terapeitiskas uzlabošanās pirmo 16 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Dažiem pacientiem, kam sākotnēji ir bijusi daļēja atbildes reakcija, vēlāk var panākt uzlabojumu, turpinot ārstēšanu ilgāk par 16 nedēļām.

Izlaistā deva

Pacientiem, kuri aizmirsuši ievadīt sev devu, iesakiet ievadīt nākamo Cimzia devu tiklīdz to atceras. Tad turpināt nākamās injekcijas, kā norādīts instrukcijā.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija (<18 gadu vecumu)

Cimzia drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Gados vecāki pacienti (≥65 gadu vecumu)

Devas pielāgošana nav nepieciešama. Populāciju farmakokinētikas pētījumos vecuma ietekme nav konstatēta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru un aknu darbības traucējumi

Cimzia lietošana šīm pacientu grupām nav pētīta. Ieteicamās devas nav noteiktas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Visu pildspalvveida pilnšļircs saturu (1 ml) drīkst ievadīt tikai subkutānas injekcijas veidā. Piemērotas vietas injicēšanai ir augšstilbs vai vēders.

Pēc attiecīgas injekcijas tehnikas apmācības, kā arī, ja ārsts uzskata to par vajadzīgu un tas ir nepieciešams ārstēšanas turpināšanai, pacients drīkst izdarīt injekcijas ar pildspalvveida pilnšļirci sev pats. Ārstam ir jāpārrunā ar pacientu par vispiemērotāko injekciju iepakojuma veidu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva tuberkuloze vai cita veida smaga infekcija, piemēram, sepse vai oportūnistiskas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja (III/IV klase pēc NYHA klasifikācijas) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Pacienti rūpīgi jāuzrauga, lai konstatētu infekcijas, tai skaitā tuberkulozes, pazīmes un simptomus pirms Cimzia terapijas, tās laikā un pēc tās beigām. Tā kā certolozumaba pegols no organisma var tikt pilnīgi izvadīts 5 mēnešu laikā, visā šajā periodā jāturpina pacienta novērošana (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Terapiju ar Cimzia nedrīkst sākt pacientiem ar klīniski nozīmīgu aktīvu infekciju, arī hronisku vai lokalizētu infekciju, līdz brīdim, kamēr infekcija tiek kontrolēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem rodas jauna infekcija Cimzia terapijas laikā, rūpīgi jānovēro. Ja pacientam rodas jauna smaga infekcija, Cimzia ievadīšana jāpārtrauc līdz brīdim, kad infekcija tiek kontrolēta. Ārstiem jāievēro piesardzība, apsverot Cimzia lietošanu pacientiem ar atkārtotu vai oportūnistisku infekciju anamnēzē vai medicīnisko stāvokli, kas pacientiem var veicināt infekcijas rašanos, tai skaitā vienlaicīga imūnsupresīvo līdzekļu lietošana.

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu, slimības un vienlaicīgi lietoto zāļu dēļ, infekcija var neizpausties ar tipiskiem simptomiem, tai skaitā drudzi. Tādēļ ļoti būtiska ir agrā jebkādas infekcijas noteikšana, īpaši agrīna smagas infekcijas atipisko klīnisko izpausmju atpazīšana, lai mazinātu diagnozes noteikšanas un terapijas sākšanas aizkavēšanos.

Pacientiem, kas saņēmuši Cimzia, ziņots par smagām infekcijām, tai skaitā sepsi un tuberkulozi (tai skaitā miliāru, diseminētu un ekstrapulmonālu tuberkulozi), kā arī oportūnistiskām infekcijām (piemēram, histoplazmozi, nokardiju, kandidozi). Daži no šiem gadījumiem bijuši letāli.

Tuberkuloze

Pirms Cimzia terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jānovērtē aktīvas vai neaktīvas (latentas) tuberkulozes infekcijas iespēja. Šajā vērtējumā jāiekļauj detalizēta medicīniskā anamnēze pacientiem, kuriem bijusi tuberkuloze, kas iepriekš saskārušies ar pacientiem ar aktīvu tuberkulozi, kā arī pacientiem, kam iepriekš un/vai pašlaik tiek veikta imūnsupresīva terapija. Visiem pacientiem jāveic piemēroti skrīningizmeklējumi, piemēram, tuberkulīna ādas raudze un krūšu kurvja rentgenizmeklējums (var būt piemērojamas vietējās vadlīnijas). Šo izmeklējumu veikšanu ieteicams reģistrēt Pacienta atgādinājuma kartītē. Ārstiem tiek atgādināts par viltus negatīvas tuberkulīna ādas raudzes rezultātu risku, īpaši pacientiem ar smagu slimību vai imūnās sistēmas nomākumu.

Ja tiek diagnosticēta aktīva tuberkuloze pirms terapijas vai tās laikā, ārstēšanu ar Cimzia nedrīkst uzsākt un tā jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja ir aizdomas par neaktīvo („latento”) tuberkulozi, jākonsultējas ar ārstu, kuram ir pieredze tuberkulozes ārstēšanā. Visos tālāk aprakstītajos gadījumos ļoti rūpīgi jāapsver Cimzia terapijas ieguvuma/riska attiecība.

Ja tiek diagnosticēta latentā tuberkuloze, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Cimzia atbilstoši vietējiem ieteikumiem jāuzsāk piemērota prettuberkulozes terapija. Prettuberkulozes terapijas lietošana pirms Cimzia uzsākšanas jāapsver arī pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, kuriem atbilstošs ārstēšanas kurss nav apstiprināts, un pacientiem, kuriem ir nozīmīgi tuberkulozes riska faktori, neraugoties uz negatīviem latentas tuberkulozes izmeklēšanas rezultātiem. Ja iespējama latentā tuberkulozes infekcija, pirms Cimzia terapijas uzsākšanas, neraugoties uz BCG vakcinēšanu, jāapsver tuberkulozes skrīninga bioloģisko raudžu pielietošana.

Neskatoties uz iepriekšēju vai vienlaicīgu profilaktisku tuberkulozes ārstēšanu, pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, tai skaitā Cimzia, novēroja aktīvas tuberkulozes gadījumus. Dažiem pacientiem, kuriem iepriekš bija sekmīgi ārstēta aktīva tuberkuloze, ārstēšanas laikā ar Cimzia tuberkuloze atkārtojās.

Pacients jāinformē, ka, ja ārstēšanas laikā ar Cimzia vai pēc tās rodas pazīmes/simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, novājēšana/ķermeņa masas zudums, nedaudz paaugstināta ķermeņa temperatūra, apātiskums), kas liecina par tuberkulozes infekciju, viņam ir jāmeklē medicīniska palīdzība.

Vīrusa hepatīta B (BHV) reaktivizēšanās

Pacientiem, kas lietojuši TNF antagonistu, tai skaitā certolizumaba pegolu, un ir hroniski B hepatīta vīrusa nēsātāji (t.i., pozitīva reakcija vīrusmas antigēna testā), radusies B hepatīta reaktivizēšanās. Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls galarezultāts.

Pirms ārstēšanas ar Cimzia pacienti jāpārbauda attiecībā uz B hepatīta infekciju. Pacientiem, kuriem bijuši pozitīvi B hepatīta infekcijas testa rezultāti, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu.

BHV nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar Cimzia, visā terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc tās pabeigšanas rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas BHV infekcijas pazīmes un simptomi. Adekvāti dati par BHV nēsātāju ārstēšanu ar pretvīrusu terapiju kopā ar TNF antagonista terapiju, lai novērstu BHV reaktivizēšanos, nav pieejami. Pacientiem, kuriem BHV reaktivizējas, Cimzia lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu balstterapiju.

Ļaundabīgas un limfoproliferatīvas slimības

Iespējamā TNF antagonistu terapijas nozīme ļaundabīgu slimību izcelsmē nav zināma. Apsverot TNF antagonistu terapiju pacientiem ar ļaundabīgu slimību anamnēzē vai terapijas turpināšanu pacientiem, kam radusies ļaundabīga slimība, jāievēro piesardzība.

Atbilstoši patreizējām zināšanām, pacientiem, kas ārstēti ar TNF antagonistiem, nevar izslēgt limfomas, leikozes vai citu ļaundabīgu procesu attīstības iespējamo risku.

Cimzia un citu TNF antagonistu klīniskos pētījumos pacientiem, kas lietoja TNF antagonistus, novēroja vairāk limfomas un citu ļaundabīgu slimību gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem, kas lietoja placebo (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par leikozes gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar TNF antagonistiem. Pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kam ir ilgstoša, augstas aktivitātes iekaisuma slimība, kas apgrūtina šī riska izvērtēšanu, pastāv paaugstināts limfomas un leikozes rašanās risks.

Pētījumi, kuros piedalītos pacienti ar ļaundabīgu slimību anamnēzē vai kuros pacientiem, kam Cimzia lietošanas laikā radusies ļaundabīga slimība, tiktu turpināta terapija, nav veikti.

Ādas vēži

Pacientiem, kurus ārstēja ar TNF antagonistiem, tai skaitā certolizumaba pegolu, ziņots par melanomu un Merkela šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicama periodiska ādas pārbaude, īpaši pacientiem ar ādas vēža riska faktoriem.

Ļaundabīgi jaunveidojumi pediatrijā

Pēcreģistrācijas laikā bērniem, pusaudžiem un jauniem cilvēkiem (līdz 22 gadu vecumam), kurus ārstēja ar TNF antagonistiem (terapijas uzsākšana ≤ 18 gadu vecuma) ir ziņots par ļaundabīgiem jaunveidojumiem, dažiem letāliem. Apmēram puse no šiem gadījumiem bija limfomas. Citi gadījumi ietvēra dažādus ļaundabīgus jaunveidojumus, ieskaitot retus ļaundabīgus jaunveidojumus, parasti saistītus ar imūnsupresiju. Ļaundabīgu jaunveidojumu attīstības risku bērniem un pusaudžiem, kurus ārstē ar TNF antagonistiem, izslēgt nevar.

Pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par reti hepatolienālas T-šūnu limfomas (*hepatosplenic T-cell lymphoma*, HSTCL) gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar TNF antagonistiem. Šim reti sastopamajam T-šūnu limfomas veidam ir ļoti agresīva slimības gaita, un tā parasti beidzas letāli. Lielākā daļa no šiem ar TNF antagonistu lietošanu saistītiem gadījumiem atklāti pusaudžiem un jauniem pieaugušiem vīriešiem ar Krona slimību vai čūlaino kolītu. Gandrīz visi no šiem pacientiem pirms vai slimības diagnozes noteikšanas laikā vienlaikus ar TNF antagonistiem saņēma imūnsupresantus azatioprīnu un/vai 6-merkaptopurīnu. Pacientiem, kas ārstēti ar Cimzia, nevar izslēgt hepatolienālas T-šūnu limfomas risku.

Hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS)

Klīniskās izpētes pētījumā, novērtējot cita TNF antagonista (influximab) lietošanu pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), tika ziņots par biežākiem ļaundabīgiem audzējiem galvenokārt plaušās, galvā un kaklā pacientiem, kas ārstēti ar influximab, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Visi pacienti iepriekš bijuši intensīvi smēķētāji. Tādēļ jāievēro piesardzība, nozīmējot jebkādu TNF antagonistu HOPS pacientiem, kā arī pacientiem, kam intensīvās smēķēšanas dēļ ir paaugstināts ļaundabīgu audzēju risks.

Sastrēguma sirds mazspēja

Cimzia lietošana ir kontrindicēta vidēji smagas vai smagas sirds mazspējas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Cita TNF antagonista klīniskā pētījumā novērota sastrēguma sirds mazspējas pasliktināšanās un palielināta sastrēguma sirds mazspējas izraisīta mirstība. Par sastrēguma sirds mazspēju ziņots arī reimatoīdā artrīta pacientiem, kas lietojuši Cimzia. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II klase pēc NYHA klasifikācijas) Cimzia jālieto piesardzīgi. Pacientiem, kam sastrēguma sirds mazspēja rodas no jauna vai pasliktinās sirds mazspējas simptomi, Cimzia lietošana jāpārtrauc.

Hematoloģiskās reakcijas

Ziņojumi par pancitopēniju, tai skaitā aplastisko anēmiju, TNF antagonistu terapijas laikā saņemti reti. Cimzia lietošanas laikā ziņots par asins un limfātiskās sistēmas blakusparādībām, tai skaitā medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, leukopēniju, pancitopēniju, trombocitopēniju) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visiem pacientiem jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja Cimzia lietošanas laikā rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par asins patoloģiju vai infekciju (piemēram, pastāvīgs drudzis, asinsizplūdumi, asiņošana, bālums). Pacientiem, kuriem apstiprināta nozīmīga hematoloģiska patoloģija, jāapsver Cimzia terapijas pārtraukšana.

Neiroloģiskas komplikācijas

TNF antagonistu lietošana bija saistīta ar retiemi demielinizējošas slimības, tai skaitā multiplās sklerozes, klīnisko simptomu un/vai radiogrāfisko izpausmju paasinājuma vai jauniem gadījumiem. Pirms Cimzia terapijas uzsākšanas rūpīgi jāapsver ārstēšanas ar TNF antagonistiem risks un ieguvums pacientiem ar jau esošu vai nesen sākušos demielinizējošu slimību. Pacientiem, kas lietojuši Cimzia, retos gadījumos ziņots par neiroloģiskiem traucējumiem, tai skaitā krampjiem, neirītu un perifēru neiropātiju.

Paaugstināta jutība

Pēc Cimzia ievadīšanas retos gadījumos ir ziņots par smagām paaugstinātas jutības reakcijām. Dažas no šīm reakcijām parādījās pēc pirmās Cimzia lietošanas. Ja rodas smaga reakcija, Cimzia lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša terapija.

Dati par Cimzia lietošanu pacientiem, kam ir bijusi smaga paaugstinātas jutības reakcija pret citu TNF antagonistu, ir ierobežoti; šiem pacientiem jāievēro piesardzība.

Jutība pret lateksu

Cimzia pildspalvveida pilnšļirces adatas aizsargierīce noņemamā uzgaļa iekšpusē satur dabīgā lateksa gumijas atvasinājumu (skatīt 6.5. apakšpunktu). Saskare ar dabīgā lateksa gumiju var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas personām, kuras ir jutīgas pret lateksu. Līdz šim Cimzia pildspalvveida pilnšļirces adatas aizsargierīces noņemamā uzgalī lateksa proteīns ar antigēna īpašībām nav konstatēts. Tomēr, pret lateksu jutīgiem indivīdiem nevar pilnībā izslēgt iespējamo paaugstinātas jutības reakciju rašanās risku.

Imūnsupresija

Tā kā audzēju nekrozes faktors (TNF) mediē iekaisumu un modulē šūnu imūnās atbildes reakcijas, pastāv iespēja, ka TNF antagonisti, arī Cimzia, nomāc imūno sistēmu, ietekmējot pacienta aizsardzību pret infekcijām un ļaundabīgām slimībām.

Autoimunitāte

Terapija ar Cimzia var izraisīt antinukleāro antivielu (ANA) un, retāk, sarkanajai vilkēdei līdzīgu sindroma rašanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ilgtermiņa Cimzia terapijas ietekme uz autoimūno slimību rašanos nav zināma. Ja pacientam pēc terapijas ar Cimzia rodas simptomi, kas liecina par sarkanajai vilkēdei līdzīgu sindromu, terapija jāpārtrauc. Cimzia lietošana pacientiem ar sarkano vilkēdi nav īpaši pētīta (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vakcinēšana

Pacientus, kuri ārstēti ar Cimzia, var vakcinēt, izņemot vakcinēšanu ar dzīvām vakcīnām. Dati par atbildes reakciju uz vakcinēšanu ar dzīvām vakcīnām vai sekundāru inficēšanos pēc dzīvas vakcīnas

ievadīšanas pacientiem, kuri saņem Cimzia, nav pieejami. Dzīvas vakcīnas nedrīkst ievadīt vienlaikus ar Cimzia.

Placebo kontrolētā klīniskā pētījumā pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kas saņēma pneimokoku polisaharīdu vakcīnu un gripas vakcīnu vienlaicīgi ar Cimzia, tika novērota līdzīga atbildes reakcija Cimzia un placebo terapijas grupās. Pacientiem, kuri lietoja Cimzia vienlaikus ar metotreksātu, bija samazināta humorālā atbildes reakcija, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai Cimzia. Šī novērojuma klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Lietošana vienlaikus ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem

Klīniskos pētījumos ziņots par smagām infekcijām un neitropēniju, lietojot anakinru (interleikīna-1 antagonistu) vai abataceptu (CD28 modulatoru) vienlaikus ar citu TNF antagonistu - etanerceptu, turklāt, netika panākta papildus labvēlīga iedarbība, salīdzinot ar TNF antagonista monoterapiju. Ņemot vērā blakusparādību, kas radušās pēc citu TNF antagonistu lietošanas kombinācijā ar abataceptu vai anakinru, raksturu, līdzīgas toksiskas reakcijas var rasties, kombinējot anakinras vai abatacepta terapiju ar citiem TNF antagonistiem. Tādēļ certolizumaba pegola lietošana kombinācijā ar anakinru vai abataceptu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ķirurģija

Pieredze par ķirurģisko manipulāciju drošumu pacientiem, kas ārstēti ar Cimzia, ir ierobežota. Ja plānotas ķirurģiskas manipulācijas jāpievērš uzmanība tam, ka certolizumaba pegolam ir 14 dienu ilgs eliminācijas pusperiods. Pacienti, kuriem nepieciešamas ķirurģiskas manipulācijas Cimzia lietošanas laikā, rūpīgi jānovēro saistībā ar infekciju un, ja nepieciešams, jāpiemēro attiecīgie pasākumi.

Aktivētā parciālā tromboplastīna laika (APTL) izmeklējumi

Pacientiem, kas lietojuši Cimzia, ir konstatēta ietekme uz dažām asinsreces izmeklēšanas metodēm. Cimzia var izraisīt kļūdaini paaugstinātu APTL izmeklējuma rezultātu pacientiem bez asinsreces patoloģijas. Šāda ietekme novērota uz *Diagnostica Stago* PTT-sarkanās vilkēdes antikoagulanta (*PTT-Lupus Anticoagulant – LA*) testu un standarta mērķa aktivētā parciālā tromboplastīna laika (*Standard Target Activated Partial Thromboplastin time – STA-PTT*) automatizētiem izmeklējumiem, kā arī *Instrumentation Laboratories* HemosIL APTT-SP šķidro un HemosIL liofilizēta silīcija dioksīda testiem. Ietekme var būt arī uz citām APTL izmeklēšanas metodēm. Pierādījumu, ka Cimzia terapija ietekmē asinsreci *in vivo*, nav. Pēc Cimzia ievadīšanas normai neatbilstoši pacientu asinsreces izmeklējumu rezultāti jāinterpretē ļoti uzmanīgi. Ietekme uz trombīna laika (TT) un protrombīna laika (PT) izmeklējumiem nav novērota.

Gados vecāki pacienti

Klīniskajos pētījumos novērota acīmredzami augstāka infekcijas sastopamība ≥ 65 gadus veciem cilvēkiem, salīdzinājumā ar jaunākiem cilvēkiem, kaut arī pieredze ir ierobežota. Ārstējot gados vecākus pacientus, jāievēro piesardzība un īpaša uzmanība jāpievērš infekcijas gadījumiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vienlaicīga terapija ar metotreksātu, kortikosteroīdiem, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) un pretsāpju līdzekļiem neietekmēja certolizumaba pegola farmakokinētiku.

Certolizumaba pegola lietošana kopā ar anakinru vai abataceptu (skatīt 4.4. apakšpunktu) nav ieteicama.

Cimzia lietošanai vienlaicīgi ar metotreksātu nebija nozīmīgas ietekmes uz metotreksāta farmakokinētiku. Pētījumu savstarpējā salīdzinājumā certolizumaba pegola farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas tām īpašībām, kādas pirms tam bija novērotas pētījumos, kuros piedalījās veseli cilvēki.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver piemērotas kontracepcijas lietošana. Sievietēm, kuras plāno grūtniecību, jānovērtē klīniskā nepieciešamība turpināt ārstēšanu ar Cimzia. Ja tiek pieņemts lēmums pirms grūtniecības iestāšanās izvadīt Cimzia no organisma, tad kontracepcija ir jāturpina lietot 5 mēnešus pēc Cimzia pēdējās devas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par cilvēkiem

Liels datu apjoms (vairāk nekā 1500 Cimzia iedarbībai pirmajā trimestrī pakļauto grūtniecību) no prospektīvi ziņotām grūtniecībām ar zināmu iznākumu neliecina par malformācijām vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Notiek nepārtraukta datu vākšana, ziņojot par farmakovigilances gadījumiem un uzturot grūtniecības reģistru.

Grūtniecības reģistrā (OTIS pētījums) lielu iedzimtu defektu īpatsvars dzīvi dzimušiem bērniem bija 15/132 (11,4 %) sievietēm, kuras vismaz pirmajā trimestrī tika ārstētas ar Cimzia, un 8/126 (6,3 %) sievietēm, kurām bija norādītas tās pašas slimības, bet kuras netika ārstētas ar Cimzia (relatīvais risks 1,85; 95 % TI no 0,74 līdz 4,60). Līdzīga saistība tika novērota, kad sievietes, kuras tika ārstētas ar Cimzia, salīdzināja ar sievietēm, kurām nebija slimību, kas atbilst apstiprinātajām Cimzia indikācijām (proporcija 10/126 [7,9 %] un relatīvais risks 1,65; 95 % TI 0,75 līdz 3,64). Nozīmīgu vai nelielu defektu modelis netika atklāts. Izteiktu atšķirību starp ar Cimzia terapijas grupu un abām salīdzinājuma grupām nebija attiecībā uz spontāniem abortiem, nopietnām vai oportunistiskām infekcijām, hospitalizāciju, nevēlamām vakcīnas blakusparādībām bērniem, kuri tika novēroti līdz 5 gadu vecumam. Cimzia grupā netika ziņots par nedzīvi dzimušiem bērniem vai grūtniecības pārtraukšanu, savukārt, sieviešu grupā, kurām nebija slimības, tika ziņots par 2 nedzīvi dzimušiem bērniem un 3 grūtniecības pārtraukšanas gadījumiem. Datu interpretāciju var ietekmēt pētījuma metodoloģiskie ierobežojumi, tajā skaitā neliels kopas lielums un nerandomizēts dizains.

Klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 21 sieviete, kura grūtniecības laikā saņēma Cimzia, certolizumaba pegola koncentrācija plazmā bija koncentrācijas, kas novērota pieaugušām pacientēm, kas nav grūtnieces, robežās (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Klīniskajā pētījumā 16 sievietes tika ārstētas ar certolizumaba pegolu (200 mg ik pēc 2 nedēļām vai 400 mg ik pēc 4 nedēļām) grūtniecības laikā. Certolizumaba pegola koncentrācija plazmā, kas dzimšanas laikā tika noteikta 14 zīdaiņiem, 13 paraugos bija zem kvantitatīvās noteikšanas robežas (BLQ – *Below the Limit of Quantification*); vienā paraugā koncentrācija bija 0,042 µg/ml ar zīdaiņa/mātes plazmas attiecību dzimšanas laikā 0,09 %. 4. un 8. nedēļā koncentrācija visiem zīdaiņiem bija BLQ. Nav zināma certolizumaba pegola mazu devu klīniskā nozīme zīdaiņiem. Pirms dzīvu vai dzīvu novājinātu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnu) ievadīšanas ir ieteicams nogaidīt vismaz 5 mēnešus pēc Cimzia pēdējās ievadīšanas mātei grūtniecības laikā, ja vien ieguvums no vakcinācijas nepārprotami neatsver dzīvas vai dzīvas novājinātas vakcīnas ievadīšanas teorētisko risku bērnam.

Dati par dzīvniekiem

Pētījumi ar dzīvniekiem, kuros izmantots graužēju anti-žurku TNFα, neliecina par auglības traucējumiem vai kaitējumu auglim. Taču, lai novērtētu reproduktīvo toksicitāti cilvēkam, tie nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā Cimzia inhibē TNFα, tā lietošana grūtniecības laikā var ietekmēt normālu jaundzimušā imūno atbildes reakciju.

Neklīniskie pētījumi norāda, ka certolizumaba pegola homologisks Fab-fragments (kas nesatur Fc reģionu) nelielā vai niecīgā daudzumā šķērso placentāro barjeru (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Cimzia lietošanu grūtniecības laikā var apsvērt, tikai ja tas ir klīniski nepieciešams. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Barošana ar krūti

Cimzia var lietot barošanas ar krūti laikā.

Klīniskajā pētījumā, kurā bija iesaistītas 17 ar Cimzia ārstētas sievietes, kuras baroja bērnu ar krūti, certolizumaba pegola nokļūšana no plazmas krūts pienā tika novērota minimāli. Certolizumaba pegola devas, kas sasniedz zīdaini 24 stundu periodā, bija diapazonā no 0,04% līdz 0,30% no mātes devas. Turklāt, tā kā certolizumaba pegols ir olbaltumviela, kas pēc perorālas lietošanas noārdās kuņģa-zarnu traktā, prognozētā absolūtā biopieejamība ar krūti barotam zīdainim ir ļoti zema.

Fertilitāte

Grauzēju tēviņiem novērota ietekme uz spermatozoīdu kustīguma rādītājiem un spermatozoīdu skaita samazināšanās tendence, taču bez acīmredzamas ietekmes uz auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Klīniskā pētījumā, lai novērtētu certolizumaba pegola ietekmi uz spermas kvalitātes parametriem, tika randomizēti 20 veseli vīrieši, kas saņēma vienu certolizumaba pegolu 400 mg devu subkutāni vai placebo. 14 nedēļu ilgā novērošanas periodā certolizumaba pegola ietekme uz spermas kvalitātes parametriem salīdzinājumā ar placebo netika konstatēta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Cimzia var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšana ar Cimzia var izraisīt reiboni (tai skaitā vertigo, redzes traucējumus un nogurumu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Reimatoīdais artrīts

Cimzia tika pētīts kontrolētos un atklātos pētījumos 4049 pacientiem ar reimatoīdo artrītu līdz 92 mēnešiem ilgi.

Placebo kontrolētos pētījumos Cimzia lietojušiem pacientiem tā iedarbība bija apmēram 4 reizes ilgāka nekā placebo grupā. Šī iedarbības atšķirība skaidrojama galvenokārt ar faktu, ka placebo saņēmušiem pacientiem bija lielāka tendence no pētījuma izstāties agri. Bez tam RA-I un RA-II pētījumos pacientiem, kas nereaģēja uz terapiju, 16. nedēļā bija noteikti jāpārtrauc dalība pētījumā, un vairums šo pacientu bija placebo lietotāji.

Klīniskos pētījumos nevēlamu blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 4,4% Cimzia lietojošo pacientu un 2,7% pacientu placebo grupā.

Nevēlamās blakusparādības biežāk bija orgānu sistēmu klasēs „Infekcijas un infestācijas”, par kurām ziņots 14,4% pacientu Cimzia terapijas grupā un 8,0% pacientu placebo grupā, „Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā”, par kurām ziņots 8,8% pacientu Cimzia terapijas grupā un 7,4% pacientu placebo grupā, un „Ādas un zemādas audu bojājumi”, par kurām ziņots 7,0% pacientu Cimzia terapijas grupā un 2,4% pacientu placebo grupā.

Aksiāls spondilartrīts

Sākotnēji Cimzia tika pētīta 325 pacientiem ar aktīvu aksiālu spondilartrītu (ieskaitot ankilozējošu spondilītu un aksiālu spondilartrītu bez radiogrāfiska apstiprinājuma) līdz pat 4 gados ilgā AS001 klīniskā pētījumā, ietverot 24 nedēļu placebo kontrolēto fāzi, kam sekoja 24 nedēļas aklās devas periods un 156 nedēļas ilgs atklātas ārstēšanas periods. Vēlāk Cimzia tika pētīta 317 pacientiem ar aksiālu spondilartrītu bez radiogrāfiska apstiprinājuma 52 nedēļu ilgā placebo kontrolētā pētījumā (AS0006). Cimzia tika pētīta arī pacientiem ar aksiālu spondilartrītu (ieskaitot ankilozējošo spondilītu un aksiālo spondilartrītu bez radiogrāfiska apstiprinājuma) klīniskā pētījumā līdz 96 nedēļām, kas ietvēra 48 nedēļas ilgu, atklātu iekļaušanas fāzi (N=736), kam sekoja 48 nedēļas ilga placebo kontrolēta fāze (N=313) pacientiem ar ilgstošu remisiju (C-OPTIMISE). Cimzia tika pētīta arī

96 nedēļu ilgā atklātā pētījumā 89 pacientiem ar aksiālu spondilartrītu, kuriem anamnēzē bija dokumentēti priekšējā uveīta uzliesmojumi. Visos 4 pētījumos drošuma profils šiem pacientiem bija līdzīgs drošuma profilam reimatoīdā artrīta gadījumā un atbilda iepriekšējai Cimzia lietošanas pieredzei.

Psoriātisks artrīts

Cimzia tika pētīta 409 pacientiem ar psoriātisku artrītu līdz pat gadus ilgā PsA001 klīniskā pētījumā, ietverot 24 nedēļu placebo kontrolēto fāzi, kam sekoja 24 nedēļu aklās devas periods un 168 nedēļu ilgs atklātas ārstēšanas periods. Drošuma profils pacientiem ar psoriātisku artrītu, kas ārstēti ar Cimzia, bija līdzīgs drošuma profilam reimatoīdā artrīta gadījumā un atbilda iepriekšējai Cimzia lietošanas pieredzei.

Perēķļveida psoriāze

Kontrolētos un atklātos līdz 3 gadiem ilgos pētījumos Cimzia tika pētīta 1112 pacientiem ar psoriāzi. III fāzes programmā sākotnējiem un uzturēšanas periodiem sekoja 96 nedēļu atklātas ārstēšanas periods (skatīt 5.1. apakšpunktu). Cimzia 400 mg ik pēc 2 nedēļām un Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām ilgtermiņa drošuma profils kopumā bija līdzīgs un atbilstošs iepriekšējai Cimzia lietošanas pieredzei.

Kontrolētos klīniskos pētījumos līdz 16. nedēļai pacientu daļa ar smagām nevēlamām blakusparādībām bija 3,5%, lietojot Cimzia, un 3,7%, lietojot placebo.

Kontrolētos klīniskos pētījumos to pacientu daļa, kas pārtrauca ārstēšanos nevēlamu blakusparādību dēļ, bija 1,5% pacientu, kas ārstēti ar Cimzia, un 1,4% pacientu, kas ārstēti ar placebo.

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju, par kurām tika ziņots līdz 16. nedēļai, bija šādas: infekcijas un infestācijas — tika ziņotas 6,1% pacientu, kas saņēma Cimzia, un 7% pacientu, kas saņēma placebo; vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā — tika ziņotas 4,1% pacientu, kas saņēma Cimzia, un 2,3% pacientu, kas saņēma placebo; ādas un zemādas audu bojājumi — tika ziņotas 3,5% pacientu, kas saņēma Cimzia, un 2,8% pacientu, kas saņēma placebo.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk 1. tabulā atbilstoši biežumam un orgānu sistēmas klasifikācijai ir uzskaitītas nevēlamās blakusparādības, galvenokārt balstoties uz placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem un pēcreģistrācijas gadījumiem, kas vismaz iespējami saistīti ar Cimzia. Biežuma grupas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Bieži	bakteriālas infekcijas (tai skaitā abscess), vīrusu infekcijas (tai skaitā <i>herpes zoster</i> vīrusa, papilomas vīrusa infekcija, gripa)
	Retāk	sepsis (tai skaitā daudzu orgānu mazspēja, septisks šoks), tuberkuloze (tai skaitā miliāra, diseminēta un ekstrapulmonāla tuberkuloze), sēnīšu infekcijas (tai skaitā oportūnistiska)
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Retāk	asins un limfātiskās sistēmas ļaundabīgie audzēji (tai skaitā limfoma un leikozs), parenhimatozo orgānu audzēji, nemelanomas ādas vēzis, pirmsvēža stāvokļi (tai skaitā leukoplakija mutes dobumā, melanocītiska dzimumzīme), labdabīgi audzēji un cistas (tai skaitā ādas papiloma)
	Reti	kuņģa-zarnu trakta audzējs, melanoma
	Nav zināmi	Merkela šūnu karcinoma*, Kapoši sarkoma

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	eozinofilo leukocītu traucējumi, leukopēnija (tai skaitā neitropēnija, limfopēnija)
	Retāk	anēmija, limfadenopātija, trombocitopēnija, trombocitoze
	Reti	pancitopēnija, splenomegālija, eritrocitoze, patoloģiska leukocītu morfoloģija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	vaskulīti, sarkanā vilkēde, paaugstināta jutība pret zālēm (tai skaitā anafilaktiskais šoks), alerģiskas reakcijas, pozitīvs autoantivielu izmeklējuma rezultāts
	Reti	angioneirotiskā tūska, sarkoidoze, seruma slimība, panikulīts (tai skaitā mezglainā eritēma), dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās**
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Reti	vairogdziedzera darbības traucējumi
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Retāk	elektrolītu līdzsvara traucējumi, dislipidēmija, ēstgribas traucējumi, ķermeņa masas pārmaiņas
	Reti	hemosideroze
Psihiskie traucējumi	Retāk	trauksme un garastāvokļa traucējumi (un ar tiem saistītie simptomi)
	Reti	pašnāvības mēģinājums, delīrijs, psihiski traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	galvassāpes (tai skaitā migrēna), jušanas traucējumi
	Retāk	perifēras neiropātijas, reibonis, trīce
	Reti	krampji, kraniālo nervu iekaisums, koordinācijas vai līdzsvara traucējumi
	Nav zināmi	multiplā skleroze*, <i>Guillain-Barre</i> sindroms*
Acu bojājumi	Retāk	redzes traucējumi (tai skaitā sliktāka redze), acu un plakstiņu iekaisums, asarošanas traucējumi
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	troksnis ausīs, reibonis
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	kardiomiopātija (tai skaitā sirds mazspēja), išēmiskas koronāro artēriju slimības, aritmija (tai skaitā ātriju fibrilācija), sirdsklauves
	Reti	perikardīts, atrioventrikulārā blokāde
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	hipertensija
	Retāk	asinsizplūdums vai asiņošana (jebkurā vietā), hiperkoagulācija (tai skaitā tromboflebīts, plaušu embolija), kolapss, tūska (tai skaitā perifēra, sejas), ekhimoze (tai skaitā hematoma, petēhijas)
	Reti	cerebrovaskulāras komplikācijas, arterioskleroze, <i>Reino</i> fenomens, <i>livedo reticularis</i> , teleangiektāzija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Retāk	astma un ar to saistīti simptomi, izsvīdums pleirā un tā simptomi, nosprostoti elpceļi un to iekaisums, klepus
	Reti	intersticiāla plaušu slimība, pneimonīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	slikta dūša
	Retāk	ascīts, čūlu veidošanās kuņģa-zarnu traktā un perforācija, kuņģa-zarnu trakta iekaisums (jebkurā vietā), stomatīts, dispepsija, abdomināla distensija, mutes dobuma un rīkles sausums
	Reti	odinofāģija, hiperkustīgums
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	hepatīts (tai skaitā paaugstināts aknu enzīmu līmenis)
	Retāk	hepatopātija (tai skaitā ciroze), holestāze, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Reti	holelitiāze
	Bieži	izsitumi
	Retāk	alopēcija, psoriāzes slimības sākums vai pasliktināšanās (tai skaitā palmāri-plantāra pustulāra psoriāze) un tai līdzīgas slimības, dermatīts un ekzēma, sviedru dziedzeru slimības, čūlas uz ādas, fotosensitivitāte, pinnes, ādas krāsas pārmaiņas, sausa āda, naga un naga gultnes bojājumi
	Reti	ādas lobīšanās un zvīņošanās, bulozas dermatozes, matu tekstūras pārmaiņas, Stīvensa–Džonsona sindroms**, <i>daudzformu eritēma</i> **, lihenoidas reakcijas
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	muskuļu bojājumi, paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	nieru darbības traucējumi, asinis urīnā, urīnpūšļa un urīnizvadkanāla simptomi
	Reti	nefropātija (tai skaitā nefrīts)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	menstruālā cikla un dzemdes asiņošanas traucējumi (tai skaitā amenoreja), krūts slimības
	Reti	seksuālā disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	drudzis, sāpes (jebkurā vietā), astēnija, nieze (jebkurā vietā), reakcija ievadīšanas vietā
	Retāk	drebuļi, gripai līdzīga saslimšana, izmainīta temperatūras uztvere, svīšana naktī, pietvīkums
	Reti	fistula (jebkurā vietā)
Izmeklējumi	Retāk	paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, pagarināts koagulācijas laiks
	Reti	paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Retāk	ādas bojājumi, dzīšanas traucējumi

*Šie gadījumi bija saistīti ar TNF antagonistu klasi, bet sastopamība, lietojot certolizumaba pegolu nav zināma.

**Ir zināms, ka šie notikumi ir saistīti ar TNF antagonistu klasi.

**Ir zināms, ka šie notikumi ir saistīti ar TNF antagonistu klasi.

Lietojot Cimzia citu indikāciju gadījumā, retāk novērotas šādas papildu nevēlamās blakusparādības: kuņģa un zarnu trakta stenoze un obstrukcija, vispārēja fiziskās veselības pasliktināšanās, spontānais aborts un azoospermija.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Jaunu infekcijas gadījumu biežums placebo kontrolētos reimatoīdā artrīta klīniskos pētījumos bija 1,03 gadījums uz pacientgadu visiem ar Cimzia ārstētiem pacientiem un 0,92 gadījumi uz pacientgadu ar placebo ārstētiem pacientiem. Infekcijas bija galvenokārt augšējo elpceļu infekcijas, urīnceļu infekcijas, dziļo elpceļu infekcijas un *herpes* vīrusa infekcijas (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Placebo kontrolētos reimatoīdā artrīta klīniskos pētījumos Cimzia terapijas grupās bija vairāk jaunu smagas infekcijas nevēlamo blakusparādību gadījumu (0,07 gadījumi uz pacientgadu; visas devas) nekā placebo grupās (0,02 gadījumi uz pacientgadu). Visbiežākās nopietnās infekcijas bija pneimonija, tuberkulozes infekcijas. Nopietnās infekcijas bija arī invazīvas oportūnistiskas infekcijas (piemēram, pneimocistoze, sēnīšu izraisīts ezofagīts, nokardioze un diseminēta *herpes zoster*). Pierādījumu par infekcijas riska paaugstināšanos, palielinoties zāļu iedarbības laikam, nav (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Jaunu infekcijas gadījumu sastopamības skaits placebo kontrolētos psoriāzes klīniskos pētījumos bija 1,37 uz pacientgadu visiem ar Cimzia ārstētiem pacientiem un 1,59 uz pacientgadu ar placebo ārstētiem pacientiem. Infekcijas galvenokārt ietvēra augšējo elpceļu infekcijas un vīrusu infekcijas (tai skaitā herpes infekcijas). Smagu infekcijas gadījumu sastopamība bija 0,02 uz pacientgadu ar Cimzia ārstētiem pacientiem. Netika ziņots par smagām infekcijām ar placebo ārstētiem pacientiem. Nav pierādījumu, ka infekciju risks palielinātos, turpinoties zāļu iedarbībai laika gaitā.

Ļaundabīgas un limfoproliferatīvas slimības

Cimzia RA klīniskos pētījumos 4049 terapiju saņēmušiem pacientiem, kas atbilda 9 277 pacientgadiem, novēroja 121 ļaundabīgas slimības gadījumus, tai skaitā 5 limfomas gadījumus, izņemot ādas nemelanomu. Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos Cimzia terapijas grupā limfomas biežums bija 0,05 gadījumi uz 100 pacientgadiem, melanomas biežums – 0,08 gadījumi uz 100 pacientgadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Viens limfomas gadījums tika novērots arī psoriātiska artrīta III fāzes klīniskajā pētījumā.

Izņemot nemelanomas ādas vēzi, tika novēroti 11 ļaundabīgu audzēju gadījumi, ietverot 1 limfomas gadījumu, pacientiem, kas lietoja Cimzia, psoriāzes klīniskajos pētījumos, kuros kopumā tika ārstēti 1112 pacienti, veidojot 2300 pacientgadus.

Autoimunitāte

Reimatoīdā artrīta pivotālos pētījumos dalībniekiem, kuriem pētījuma sākumā ANA izmeklējuma rezultāts bija negatīvs, pozitīvs ANA titrs radās 16,7% Cimzia terapijas grupas pacientu, salīdzinot ar 12,0% pētījuma dalībnieku placebo grupā. No pētījuma dalībniekiem, kuriem pētījuma sākumā bija negatīvas anti-dsDNA antivielas, pozitīvs anti-dsDNA antivielu titrs radās 2,2% Cimzia terapijas grupas pacientu, salīdzinot ar 1,0% pētījuma dalībnieku placebo grupā. Gan placebo kontrolētos, gan atklātos reimatoīdā artrīta novērošanas klīniskajos pētījumos retāk ziņots par vilkēdei līdzīga sindroma gadījumiem. Reti saņemti ziņojumi par citām imūnās sistēmas medietām reakcijām; cēloniska sakarība ar Cimzia nav zināma. Ilgtermiņa Cimzia terapijas ietekme uz autoimūno slimību rašanos nav zināma.

Reakcijas ievadīšanas vietā

Placebo kontrolētos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos reakcijas ievadīšanas vietā, piemēram, eritēma, nieze, hematoma, sāpes, pietūkums vai zilumi radās 5,8% pacientu Cimzia grupā, salīdzinot ar 4,8% pacientu placebo grupā. Sāpes ievadīšanas vietā radās 1,5% pacientu, kas lietoja Cimzia, un nevienā gadījumā pacients nepārtrauca dalību pētījumā.

Kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās

Kreatīnfosfokināzes (KFK) līmeņa paaugstināšanos biežāk novēroja pacientiem ar axSpA, salīdzinot ar RA populāciju. Biežums bija augstāks abās pacientu grupās – gan pacientiem, kas saņēma placebo (attiecīgi 2,8%, salīdzinot ar 0,4% axSpA un RA populācijās), gan arī pacientiem, kas saņēma Cimzia (attiecīgi 4,7%, salīdzinot ar 0,8% axSpA un RA populācijās). KFK līmeņa paaugstināšanās axSpA pētījumā galvenokārt bija viegla un vidēja, pārejoša un ar nezināmu klīnisko nozīmi, un nevienā gadījumā pacients nepārtrauca dalību pētījumā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos nav novērota devu ierobežojoša toksicitāte. Tikušas ievadītas vairākas devas līdz 800 mg subkutāni un 20 mg/kg devas intravenozi. Pārdozēšanas gadījumā ieteicams rūpīgi novērot pacientus, vai nerodas jebkādas nevēlamas blakusparādības vai ietekme un nekavējoties sākt atbilstošu simptomātisku terapiju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēju nekrozes faktora alfa (TNF α) inhibitori, ATĶ kods: L04AB05.

Darbības mehānisms

Cimzia ir augsta afinitāte pret cilvēka TNF α , un tās piesaistās ar disociācijas konstanti (KD) 90 pM. TNF α ir galvenais iekaisumu veicinošais citokīns ar centrālu nozīmi iekaisuma procesā. Cimzia selektīvi neitralizē TNF α (cilvēka TNF α inhibēšanai *in vitro* L929 grauzēju fibrosarkomas citotoksicitātes testā IC90 ir 4 ng/ml), bet tas nespēj neitralizēt α limfotoksīnu (TNF β).

Pierādīts, ka Cimzia atkarīgi no devas neitralizē gan ar membrānām saistīto, gan šķīstošo cilvēka TNF α . Monocītu inkubēšana ar Cimzia izraisīja devas atkarīgu lipopolisaharīda (LPS) ierosinātās TNF α un IL1 β veidošanās inhibēšanu cilvēka monocītos.

Cimzia nesatur fragmentu kristalizējamo (Fc) rajonu, kas normāli ir pilnīgā antivielā, tādēļ tās nepiesaista komplementu un neizraisa no antivielām atkarīgo šūnu mediēto citotoksicitāti *in vitro*. *In vitro* tās neierosina no cilvēka perifērajām asinīm iegūtu monocītu vai limfocītu apoptozi vai neitrofilo leukocītu degranulāciju.

Klīniskā efektivitāte

Reimatoīdais artrīts

Cimzia efektivitāte un drošums vērtēts 2 randomizētos, placebo kontrolētos, dubultaklos klīniskos pētījumos, kuros piedalījās ≥ 18 gadus veci pacienti ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kas tika diagnosticēts pēc Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (ACR) kritērijiem: RA-I (RAPID-1) un RA-II (RAPID-2). Katram pacientam bija ≥ 9 pietūkušām un jutīgām locītavām un aktīvs RA vismaz 6 mēnešus pirms pētījuma sākuma. Cimzia vismaz 6 mēnešus tika ievadīta subkutāni kombinācijā ar iekšķīgi lietojamo MTX stabilā devā vismaz 10 mg nedēļā 2 mēnešus abos pētījumos. Pieredzes par Cimzia lietošanu kombinācijā ar SMPRL, izņemot MTX, nav.

Cimzia efektivitāte un drošums vērtēts randomizētā, placebo kontrolētā, dubultaklā klīniskā pētījumā (C-EARLY) ar SMPRL iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem ar aktīvu RA. C-EARLY pētījumā piedalījās ≥ 18 gadus veci pacienti, kuriem katram bija ≥ 4 pietūkušas un jutīgas locītavas, un diagnosticēts vidēji smags vai smags aktīvs un progresējošs RA 1 gada laikā (kā noteikts 2010.gada ACR/Eiropas Pretreimatisma līgas (*European League Against Rheumatism - EULAR*) klasifikācijas kritērijos). Sākotnēji vidējais laiks kopš diagnozes uzstādīšanas bija 2,9 mēneši, un pacienti iepriekš nebija ārstēti ar SMPRL (ieskaitot MTX). Gan Cimzia, gan placebo grupā, MTX tika uzsākta 0.nedēļā (10 mg/nedēļā), ko titrēja līdz maksimālajai panesamajai devai līdz 8.nedēļai (minimāli 15 mg/nedēļā, maksimāli atļauti 25 mg/nedēļā), un tā uzturēta visā pētījumā (vidējā MTX deva pēc 8.nedēļas placebo un Cimzia bija 22,3 mg/nedēļā un attiecīgi 21,1 mg/nedēļā).

2. tabula. Klīniskā pētījuma raksturojums

Pētījuma numurs	Pacientu skaits	Aktīvo devu lietošanas shēma	Pētījuma mērķi
RA-I (52 nedēļas)	982	400 mg (0., 2., 4. nedēļā) ar MTX 200 mg vai 400 mg ik pēc 2 nedēļām ar MTX	Pazīmju un simptomu ārstēšanas un strukturālu bojājumu inhibēšanas novērtēšana. Citi primārie mērķa kritēriji: ACR 20 - 24. nedēļā un mTSS pārmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, 52. nedēļā
RA-II (24 nedēļas)	619	400 mg (0., 2., 4. nedēļā) ar MTX 200 mg vai 400 mg ik pēc 2 nedēļām ar MTX	Pazīmju un simptomu ārstēšanas un strukturālu bojājumu inhibēšanas novērtēšana. Primārais mērķa kritērijs: ACR 20 - 24. nedēļā.
C-EARLY (līdz 52 nedēļām)	879	400 mg (0., 2., 4. nedēļā) ar MTX 200 mg ik pēc 2 nedēļām ar MTX	Pazīmju un simptomu ārstēšanas un strukturālu bojājumu inhibēšanas novērtēšana ar SMPRL iepriekš neārstētiem pacientiem. Primārais mērķa kritērijs: subjektu proporcija ar ilgstošu remisiju* 52. nedēļā.

mTSS: modificēta Kopējā Šarpa skala (*Total Sharp Score*).

*Ilgstoša remisija 52.nedēļā ir definēta kā DAS28[ESR] <2,6 gan 40., gan 52.nedēļā.

Pazīmes un simptomi

RA-I un RA-II klīnisko pētījuma rezultāti ir redzami 3. tabulā. Abos klīniskajos pētījumos, salīdzinājumā ar placebo, statistiski nozīmīgi lielāka ACR 20 un ACR 50 atbildes reakcijas attiecīgi bija sākot no 1. nedēļas un 2. nedēļas. Atbildes reakcija saglabājās līdz 52. nedēļai (RA-I) un 24. nedēļai (RA-II). No sākumā RA-I aktīvai ārstēšanai randomizētajiem 783 pacientiem 508 pacienti pēc 52 nedēļām pabeidza placebo-kontrolēto ārstēšanu un reģistrējās atklātā pētījuma turpinājumam. No tiem 427 pacienti pabeidza 2 gadu atklāto pētījumu, un kopējā Cimzia iedarbība bija pilnas 148 nedēļas. Šajā laikā novērotā ACR 20 atbildes reakcija bija 91%. DAS28 (ESR) novērtējuma punktu skaita samazināšanās no sākuma stāvokļa RA-I, salīdzinot ar placebo, arī bija nozīmīgi lielāka ($p < 0,001$) 52. nedēļā (RA-I) un 24. nedēļā (RA-II), un saglabājās 2 gadus RA-I atklātā pētījuma turpinājumā.

3. tabula. ACR atbildes reakcija RA-I un RA-II klīniskajā pētījumā

	RA-I pētījums Kombinācija ar metotreksātu (24 un 52 nedēļas)		RA-II pētījums Kombinācija ar metotreksātu (24 nedēļas)	
Reakcija	Placebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX ik 2 nedēļas N=393	Placebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX ik 2 nedēļas N=246
ACR 20				
24. nedēļa	14%	59%**	9%	57%**
52. nedēļa	13%	53%**	N/P	N/P
ACR 50				
24. nedēļa	8%	37%**	3%	33%**
52. nedēļa	8%	38%**	N/P	N/P

	RA-I pētījums Kombinācija ar metotreksātu (24 un 52 nedēļas)		RA-II pētījums Kombinācija ar metotreksātu (24 nedēļas)	
Reakcija	Placebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX ik 2 nedēļas N=393	Placebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX ik 2 nedēļas N=246
ACR 70				
24. nedēļa	3%	21%**	1%	16%*
52. nedēļa	4%	21%**	N/P	N/P
Būtiska klīniska atbildes reakcija ^a	1%	13%**		

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

^aBūtiska klīniska atbildes reakcija ir definēta kā ACR 70 atbildes reakcija visās vērtēšanas reizēs nepārtrauktā 6 mēnešu posmā.

Wald p vērtības norādītas terapijas metožu salīdzinājumam, izmantojot loģisko regresiju ar terapijas un reģiona faktoriem.

Procentuāla atbildes reakcija pamatota ar pētījuma dalībnieku skaitu, par kuriem iegūti galarezultāti un laika brīža dati (n), kas var atšķirties no N.

C-EARLY pētījumā sasniegti primārie un galvenie sekundārie mērķa kritēriji. Galvenie pētījuma rezultāti parādīti 4. tabulā.

4. tabula. C-EARLY pētījums: pacientu procentuālais īpatsvars pie ilgstošas remisijas un ilgstoši zemas slimības aktivitātes 52.nedēļā

Reakcija	Placebo + MTX N=213	Cimzia 200 mg + MTX N=655
Ilgstoša remisija* (DAS28(ESR) <2,6 gan 40., gan 52. nedēļā)	15,0%	28,9%**
Ilgstoši zema slimības aktivitāte (DAS28(ESR) ≤3,2 gan 40., gan 52. nedēļā)	28,6%	43,8%**

*C-EARLY pētījuma primārais mērķa kritērijs (līdz 52. nedēļai).

Pilna analīzes kopa, *non-responder imputation* metode par trūkstošajām vērtībām.

**Cimzia + MTX, salīdzinot ar placebo + MTX: $p < 0,001$.

p-vērtība noteikta pēc loģiskās regresijas modeļa ar ārstēšanas, reģiona un laika, kopš RA diagnozes uzstādīšanas, faktoriem pētījuma sākumā (≤4 mēneši, salīdzinot ar >4 mēnešiem).

Pacienti Cimzia + MTX grupā bija lielāka DAS28(ESR) samazināšanās kopš pētījuma sākuma, salīdzinot ar placebo + MTX grupu, ko novēroja jau 2.nedēļā un kas turpinājās līdz 52.nedēļai ($p < 0,001$ katrā vizītē). Novērtējumi par remisiju (DAS28(ESR) <2,6), zemu slimības aktivitātes stāvokli (DAS28(ESR) ≤3,2), ACR 50 un ACR 70 atbilstoši vizītei, parādīja, ka ārstēšana ar Cimzia + MTX izraisīja ātrākas un labākas atbildes reakcijas, nekā ārstēšana ar PBO + MTX. Šie rezultāti tika uzturēti vairāk nekā 52 ārstēšanas nedēļas ar SMPRL iepriekš neārstētiem subjektiem.

Radiogrāfiskā atbildes reakcija

RA-I strukturāls locītavu bojājums tika vērtēts radiogrāfiski un izteikts kā izmaiņas mTSS un tās sastāvdaļās - erozijas punktu skaita un locītavas spraugas sašaurināšanās (LSS) novērtējuma punktu skaita pārmaiņa 52. nedēļā, salīdzinot ar pētījuma sākumu. 24. nedēļā un 52. nedēļā Cimzia pacientiem bija nozīmīgi mazāka radiogrāfisku pārmaiņu progresēšana, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēmuši placebo (skatīt 5. tabulu). 52% pacientu placebo grupā 52. nedēļā nenovēroja radiogrāfisku progresēšanu (mTSS ≤0,0), salīdzinot ar 69% Cimzia 200 mg terapijas grupā.

5. tabula. Pārmaiņas 12 mēnešu laikā RA-I

	Placebo + MTX N=199 Vidējais (SN)	Cimzia 200 mg + MTX N=393 Vidējais (SN)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Vidējā atšķirība
mTSS			
52. nedēļa	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Erozijas skala			
52. nedēļa	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
LSS skala			
52. nedēļa	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-vērtības bija <0,001 gan mTSS, gan erozijas skalai un ≤0,01 LSS skalai. ANCOVA tika pielāgota rangū izmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu, katram mērījumam ar reģionu un terapiju kā faktoriem un pētījuma sākuma rangū sadalījumam kā kovariantei.

No sākuma RA-I aktīvai ārstēšanai randomizētajiem 783 pacientiem pēc 52 nedēļām 508 pacienti pabeidza placebo kontrolēto ārstēšanu un reģistrējās atklātā pētījuma turpinājumam. Ilgstošu strukturāla bojājuma progresēšanas inhibīciju novēroja 449 apakšgrupas pacientiem, kas pabeidza vismaz 2 gadus ilgu ārstēšanu ar Cimzia (RA-I un atklātā pētījuma turpinājumā) un kuriem 2 gadu laika punktā bija izvērtējami dati.

C-EARLY pētījumā Cimzia + MTX inhibēja radiogrāfisku pārmaiņu progresēšanu, salīdzinot ar placebo + MTX 52.nedēļā (skatīt 6.tabulu). Placebo + MTX grupā, 49,7% pacientu netika novērota radiogrāfisku pārmaiņu progresēšana (izmaiņas mTSS ≤0,5) 52.nedēļā, salīdzinot ar 70,3% Cimzia + MTX grupā (p<0,001).

6. tabula. Radiogrāfiskas izmaiņas 52. nedēļā C-EARLY pētījumā

	Placebo + MTX N=163 Vidējais (SN)	Cimzia 200 mg + MTX N=528 Vidējais (SN)	Cimzia 200 mg + MTX - Placebo + MTX Atšķirība*
mTSS			
52. nedēļa	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Erozijas skala			
52. nedēļa	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
LSS skala			
52. nedēļa	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Radiogrāfiskais komplekts ar lineāru ekstrapolāciju.

*Hodges-Lehmann punkta novērtējums ar pārbindi un 95% asimptotisko (Moses) ticamības intervālu. **Cimzia + MTX, salīdzinot ar placebo + MTX p<0,001. P-vērtība noteikta pēc ANCOVA modeļa kategorijām ar ārstēšanas, reģiona, laika kopš sākotnējas RA diagnozes (≤4 mēneši, salīdzinot ar >4 mēnešiem) faktoriem un sākotnējo kategoriju kā kovarianci.

Fizisko funkciju atbildes reakcija un ar veselību saistītie rezultāti

RA-I un RA-II ar Cimzia ārstētie pacienti ziņoja par nozīmīgu fizisko funkciju uzlabošanos, vērtējot pēc Veselības stāvokļa novērtējuma aptaujas Invaliditātes indeksa (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (HAQ-DI)) un Noguruma novērtējuma skalas (FAS) noguruma (nespēka) vērtējuma, sākot no 1. nedēļas līdz pētījuma beigām, salīdzinot ar placebo. Abos klīniskajos pētījumos pacienti Cimzia terapijas grupā ziņoja par nozīmīgi lielāku uzlabošanos SF-36 Fizisko un garīgo komponentu kopvērtējuma un visu domēnu novērtējuma punktu skaitā. Fizisko funkciju un HRQoL uzlabošanās saglabājās 2 gadus atklātā RA-I pētījuma turpinājumā. Ar Cimzia ārstētie pacienti ziņoja par statistiski nozīmīgu uzlabošanos darba produktivitātes aptaujā (*Work Productivity Survey*), salīdzinot ar pacientiem placebo grupā.

C-EARLY pētījumā ar Cimzia + MTX ārstētie pacienti ziņoja par nozīmīgiem uzlabojumiem 52. nedēļā, salīdzinot ar placebo + MTX attiecībā uz sāpēm, vērtējot pēc Pacienta artrīta sāpju novērtējuma aptaujas (*Patient Assessment of Arthritis Pain – PAAP*) - 48,5 salīdzinot ar - 44,0 (mazākā kvadrātsakne) ($p < 0,05$).

DoseFlex klīniskais pētījums

Cimzia efektivitāte un drošums tika vērtēts, lietojot divas devu shēmas (200 mg ik pēc divām nedēļām un 400 mg ik pēc četrām nedēļām), salīdzinot ar placebo, 18 nedēļas ilgā atklātā, iekļaušanas un 16 nedēļas ilgā randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pieaugušajiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kas diagnosticēti atbilstoši ACR kritērijiem, un kam atbildes reakcija uz MTX nav bijusi adekvāta.

Pacienti sākotnējā pētījuma atklātā perioda laikā saņēma Cimzia piesātinošo devu 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā, kam sekoja Cimzia 200 mg katru otro nedēļu. Pacienti, kam 16. nedēļā bija atbildes reakcija (sasniegts ACR 20), 18. nedēļā tika randomizēti un vēl 16 nedēļas saņēma Cimzia 200 mg katru otro nedēļu, Cimzia 400 mg katru ceturto nedēļu vai placebo kombinācijā ar MTX (kopējais pētījuma ilgums: 34 nedēļas). Šīs trīs grupas bija labi līdzsvarotas attiecībā uz klīnisko atbildes reakciju pēc aktīvā iekļaušanas perioda (18. nedēļā ACR 20: 83-84%).

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija ACR 20 atbildes reakcijas rādītājs 34. nedēļā. 34. nedēļas rezultāti parādīti 7. tabulā. Abas Cimzia ārstēšanas shēmas 34. nedēļā uzrādīja ilgstošu klīnisko atbildes reakciju un bija statistiski nozīmīgas, salīdzinot ar placebo. ACR 20 mērķa kritērijs tika sasniegts abās Cimzia ārstēšanas shēmās – 200 mg katru otro nedēļu un 400 mg katru ceturto nedēļu.

7. tabula. ACR atbildes reakcija DoseFlex klīniskā pētījuma 34. nedēļā

Ārstēšanas shēma, 0. līdz 16. nedēļai	Cimzia 400 mg + MTX 0., 2. un 4. nedēļā, pēc tam Cimzia 200 mg + MTX katru otro nedēļu		
Randomizēta, dubultakla ārstēšanas shēma, no 18. līdz 34. nedēļai	Placebo + MTX N=69	Cimzia 200 mg + MTX katru otro nedēļu N=70	Cimzia 400 mg + MTX katru ceturto nedēļu N=69
ACR 20 p-vērtība*	45% N/A	67% 0,009	65% 0,017
ACR 50 p-vērtība*	30% N/A	50% 0,020	52% 0,010
ACR 70 p-vērtība*	16% N/A	30% 0,052	38% 0,005

N/A: Nav piemērojams.

*Wald p-vērtības Cimzia 200 mg, salīdzinot ar placebo, un Cimzia 400 mg, salīdzinot ar placebo, noteiktas pēc loģiskās regresijas ar ārstēšanas faktoriem.

Aksiāls spondilartrīts (aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma un ankilozējoša spondilīta subpopulācijas)

AS001

Cimzia efektivitāte un drošums tika vērtēts vienā daudzcentru, randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā (AS001), kurā piedalījās 325 ≥ 18 gadus veci pacienti ar pieaugušo vecumā sākušos aktīvu aksiālu spondilartrītu vismaz 3 mēnešus ilgi, kā tas definēts pēc Starptautiskās Spondilartrīta biedrības novērtējuma (*Assessment of Spondyloarthritis International Society - ASAS*) klasifikācijas kritērijiem aksiālam spondilartrītam. Aksiāla spondilartrīta kopējā populācijā bija iekļautas arī subpopulācijas ar un bez (aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma [nr-axSpA]) ankilozējoša spondilīta (AS) radiogrāfiska apstiprinājuma (zināms arī kā aksiāls spondilartrīts ar radiogrāfisku apstiprinājumu). Pacientiem bija aktīva saslimšana atbilstoši Bath ankilozējoša spondilīta slimības aktivitātes indeksam (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI*) ≥ 4 , muguras sāpes ≥ 4 skaitliskā novērtējuma skalā (*Numerical Rating Scale - NRS*)

no 0 līdz 10 un paaugstināts CRP līmenis vai esošs sakroileīts magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI). Pacientiem bija jābūt nepanesībai vai neatbilstošai atbildes reakcijai uz vismaz vienu NPL. Kopumā 16% pacientu iepriekš bija pakļauti TNF antagonistu iedarbībai. Pacienti tika ārstēti ar Cimzia piesātinošo devu 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā (abās ārstēšanas grupās) vai ar placebo, kam sekoja vai nu Cimzia 200 mg katru otro nedēļu, vai Cimzia 400 mg katru ceturto nedēļu, vai arī placebo. 87,7% pacientu vienlaikus saņēma NPL. Primārais efektivitātes kritērijs bija ASAS 20 atbildes reakcijas rādītājs 12. nedēļā.

Pētījumā pēc 24 nedēļu dubultaklā, placebo kontrolētā ārstēšanas perioda sekoja 24 nedēļu aklās devas ārstēšanas periods un 156 nedēļu ilgs atklātās ārstēšanas periods. Maksimālais pētījuma ilgums bija 204 nedēļas. Visi pacienti Cimzia saņēma abos gan aklās devas periodā, gan sekojošā atklātā periodā. Kopumā 199 pacienti (61,2% randomizētu pacientu) pabeidza visu 204 nedēļu pētījumu.

Galvenie efektivitātes rezultāti

AS001 klīniskajā pētījumā 12. nedēļā ASAS 20 atbildes reakciju sasniedza 58% pacientu, kas saņēma Cimzia 200 mg katru otro nedēļu un 64% pacientu, kas saņēma Cimzia 400 mg katru ceturto nedēļu, salīdzinot ar 38% pacientu, kas saņēma placebo ($p < 0,01$). Kopējā populācijā katrā vizītē, sākot no 1. nedēļas līdz 24. nedēļai, pacientu procentuālais īpatsvars ar ASAS 20 atbildes reakciju bija klīniski nozīmīgs, un tas bija ievērojami augstāks grupās, kas saņēma Cimzia 200 mg katru otro nedēļu un Cimzia 400 mg katru ceturto nedēļu, salīdzinot ar placebo grupu ($p \leq 0,001$ katrā vizītē). 12. un 24. vizītē pacientu procentuālais īpatsvars ar ASAS 40 atbildes reakciju grupās, kas saņēma Cimzia, bija lielāks, salīdzinot ar placebo grupu.

Līdzīgi rezultāti tika sasniegti abās subpopulācijās – pacientiem ar ankilozējošo spondilītu un pacientiem ar aksiālu spondilartrītu bez radiogrāfiska apstiprinājuma. Sievietēm ASAS 20 atbildes reakcijas nebija statistiski nozīmīgas, salīdzinot ar placebo, tikai līdz 12. nedēļai.

Uzlabošanās ASAS 5/6, daļējas remisijas un BASDAI-50 rādītājos bija statistiski nozīmīga 12. un 24. nedēļā, un tā saglabājās līdz pat 48. nedēļai kopējā populācijā, kā arī subpopulācijās. AS001 klīniskā pētījuma galvenie efektivitātes rezultāti ir parādīti 8. tabulā.

Starp pacientiem, kuri turpināja pētījumu, uzlabošanās visos augstākminētajos galvenajos efektivitātes rādītājos kopējā populācijā, kā arī subpopulācijās saglabājās 204 nedēļas.

8. tabula. AS001 klīniskā pētījuma galvenie efektivitātes rezultāti (pacientu procentuālais īpatsvars)

Rādītāji	Ankilozējošais spondilīts		Aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma		Aksiāls spondilartrīts Kopējā populācija	
	Placebo N=57	Cimzia visas devu shēmas ^(a) N=121	Placebo N=50	Cimzia visas devu shēmas ^(a) N=97	Placebo N=107	Cimzia visas devu shēmas ^(a) N=218
ASAS 20^(b, c)						
12. nedēļa	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
24. nedēļa	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS 40^(c, d)						
12. nedēļa	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
24. nedēļa	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(c, d)						
12. nedēļa	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
24. nedēļa	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Daļēja remisija^(c, d)						
12. nedēļa	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
24. nedēļa	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI 50^(c, d)						
12. nedēļa	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
24. nedēļa	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

^(a) Cimzia visas devu shēmas = dati par Cimzia, kas nozīmēta pa 200 mg katru otro nedēļu, pirms tam piesātinošā devā pa 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā un pa 400 mg katru ceturto nedēļu, pirms tam piesātinošā devā pa 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā.

^(b) Rezultāti no randomizētas kopas.

^(c) Wald p-vērtības norādītas ārstēšanas salīdzināšanai, izmantojot loģisko regresiju ar ārstēšanas un reģiona faktoriem.

^(d) Pilna analīzes kopa.

N/A = nav pieejams.

*p≤0,05, Cimzia, salīdzinot ar placebo.

**p<0,001, Cimzia, salīdzinot ar placebo.

Mugurkaula kustīgums

Mugurkaula kustīgumu vērtēja dubultklā, placebo kontrolētā periodā, izmantojot BASMI dažādos laika punktos, tostarp pētījuma sākumā, 12. nedēļā un 24. nedēļā. Klīniski nozīmīgas un statistiski ievērojamas atšķirības pacientiem, kas ārstēti ar Cimzia, salīdzinājumā ar pacientiem, kas ārstēti ar placebo, konstatēja katrā vizītē pēc pētījuma sākuma. Novēroja šādu tendenci - atšķirība no placebo nr-axSpA subpopulācijā bija lielāka nekā AS subpopulācijā, kas var būt saistīts ar mazāk hronisku strukturālo bojājumu nr-axSpA pacientiem.

Pacientiem, kuri turpināja pētījumu, BASMI lineārā rezultāta panāktais uzlabojums 24. nedēļā saglabājās 204 nedēļas.

Fizisko funkciju atbildes reakcija un ar veselību saistītie rezultāti

AS001 klīniskajā pētījumā pacienti, kas saņēma Cimzia, ziņoja par būtisku fizisko funkciju uzlabošanos, novērtējot pēc BASFI, un būtisku uzlabošanos attiecībā uz sāpēm, vērtējot pēc Kopējās un nakts muguras sāpju (*Total and Nocturnal Back Pain*) NRS skalām, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma placebo. Pacienti, kas saņēma Cimzia, ziņoja par būtisku uzlabošanos attiecībā uz nogurumu (nespēku) atbilstoši BASDAI noguruma komponentei, un attiecībā uz ar veselību saistīto dzīves kvalitāti, novērtējot pēc ankilozejošā spondilīta dzīves kvalitātes QoL (ASQoL) un SF-36 fizisko un psihisko elementu kopsavilkuma skalām un visu komponentu novērtējuma punktu skaita, salīdzinot ar placebo grupu. Pacienti, kas saņēma Cimzia, ziņoja par būtisku uzlabošanos attiecībā uz produktivitāti darbā un mājāsaimniecībā saistībā ar aksiālu spondilartrītu, atbilstoši Darba produktivitātes aptaujai (*Work Productivity Survey*), salīdzinot ar placebo grupu. Pacientiem, kuri turpināja pētījumu, uzlabošanās visos augstākminētajos rādītājos lielā mērā saglabājās 204 nedēļas.

Iekaisuma nomākums magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI)

Radioloģisko izmeklējumu apakšgrupas pētījumā, kura tika iekļauti 153 pacienti, iekaisuma pazīmes vērtēja MRI 12. nedēļā, un tās izpaudās kā izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējiem SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) rādītājiem sakroileālajās locītavās un ASSpiMRI-a rādītājā mugurai pēc Berlīnes modifikācijas. 12. nedēļā nozīmīgas iekaisuma nomākuma pazīmes abās sakroileālajās locītavās un mugurkaulā novēroja pacientiem, kas saņēma Cimzia (visas devu grupas), kopējā aksiāla spondilartrīta populācijā, kā arī ankilozejošā spondilīta un aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma subpopulācijās.

Starptarpiem, kuri turpināja pētījumu un kuriem bija gan sākotnējie rādītāji, gan 204. nedēļas rādītāji, iekaisuma nomākuma pazīmes sakroileālajās locītavās (n=72) un mugurkaulā (n=82) kopējā aksiāla spondilartrīta populācijā, kā arī abās AS un nr-axSpA subpopulācijās lielā mērā saglabājās 204 nedēļas.

C-OPTIMISE

Devas samazināšanas un ārstēšanas pārtraukšanas efektivitāte un drošums pacientiem ar ilgstošu remisiju tika novērtēts pieaugušiem pacientiem (vecumā no 18 līdz 45 gadiem) ar agrīnu, aktīvu axSpA (simptomu ilgums mazāks par 5 gadiem), ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – ASDAS*) rādītāju $\geq 2,1$ (un līdzīgiem slimības iekļaušanas kritērijiem kā pētījumā AS001) un kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz 2 NPL vai NPL nepanesība, vai NPL kontrindikācija. Pacienti ietvēra abas axSpA subpopulācijas AS un nr-axSpA un tika iekļauti atklātā, 48 nedēļas ilgā iekļaušanas periodā (A daļa), kura laikā viņi visi saņēma 3 Cimzia 400 mg piesātinošās devas 0., 2. un 4. nedēļā, kam sekoja Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām no 6. nedēļas līdz 46. nedēļai.

Pacienti, kuri sasniedza ilgstošu remisiju (definēta kā neaktīva slimība [ASDAS < 1,3] vismaz 12 nedēļu ilgā periodā) un kuriem 48. nedēļā turpinājās remisija, tika randomizēti B daļā un saņēma Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām (N=104), Cimzia 200 mg ik pēc 4 nedēļām (devas samazināšana, N=105) vai placebo (ārstēšanas pārtraukšana, N=104) 48 nedēļas.

Primārais efektivitātes kritērijs bija to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem B daļas laikā nebija slimības uzliesmojuma.

Pacienti, kuriem B daļas laikā bija slimības uzliesmojums, t.i., kuru ASDAS rādītājs $\geq 2,1$ divās vizītes pēc kārtas vai ASDAS rādītājs $> 3,5$ jebkurā vizītē B daļas laikā, saņēma Cimzia 200 mg glābējterapiju ik pēc 2 nedēļām vismaz 12 nedēļas (ar Cimzia 400 mg piesātinošā deva 0., 2. un 4. nedēļā ar placebo ārstētiem pacientiem).

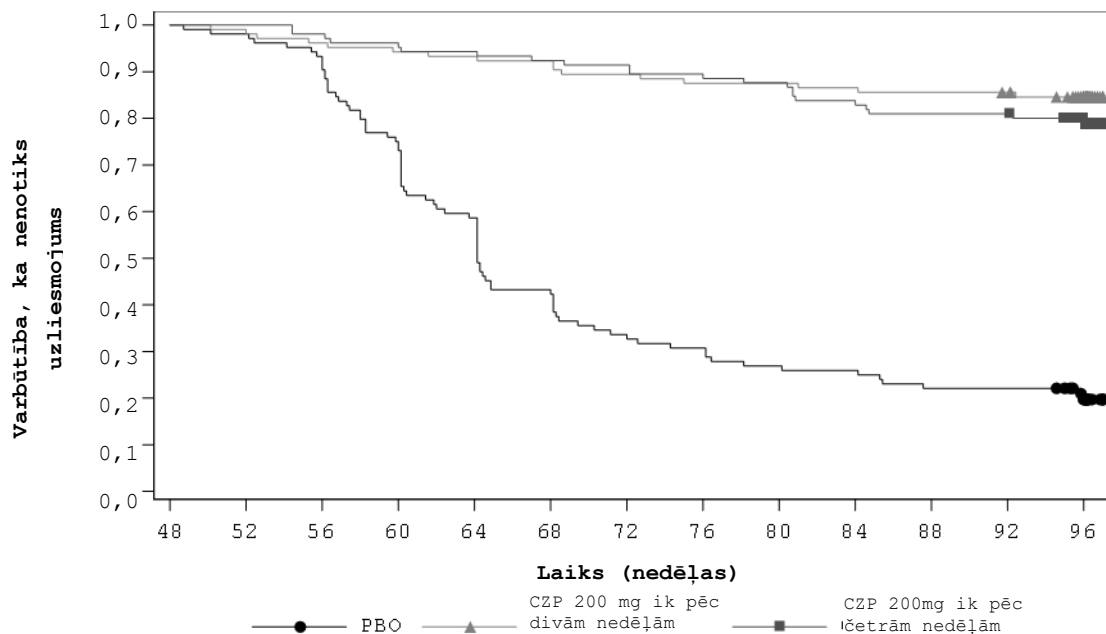
Klīniskā atbildes reakcija

To pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza ilgstošu remisiju A daļas 48. nedēļā, bija 43,9% kopējā axSpA populācijā, un rezultāts bija līdzīgs subpopulācijās nr-axSpA (45,3%) un AS (42,8%).

No pacientiem, kuri tika randomizēti B daļā (N=313), statistiski nozīmīgi ($p < 0,001$, NRI) lielākai pacientu daļai nebija slimības uzliesmojuma, turpinot ārstēšanu ar Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām (83,7%) vai Cimzia 200 mg ik pēc 4 nedēļām (79,0%), salīdzinot ar ārstēšanas pārtraukšanu (20,2%).

Laika līdz slimības uzliesmojumam atšķirība starp ārstēšanas pārtraukšanas grupu un abām Cimzia ārstēšanas grupām bija statistiski nozīmīga ($p < 0,001$ katram salīdzinājumam) un klīniski nozīmīga. Placebo grupā slimības uzliesmojumi sākās aptuveni 8 nedēļas pēc Cimzia lietošanas pārtraukšanas, lielākā daļa uzliesmojumu radās 24 nedēļu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas (1. attēls).

1. attēls. Laika līdz slimības uzliesmojumam Kaplan-Meier līkne



Tika izmantota *Non-responder imputation* (NRI) metode; rezultāti ir randomizētai kopai.

Piezīme: laiks līdz uzliesmojumam tika definēts kā laiks no randomizācijas dienas līdz uzliesmojuma dienai. Pētījuma dalībniekiem, kuriem nebija slimības uzliesmojumu, laiks līdz uzliesmojumam tika cenzēts 96. nedēļas vizītes dienā.

Kaplan-Meier laukums tika samazināts līdz 97 nedēļām, kad $< 5\%$ dalībnieku joprojām piedalījās pētījumā.

B daļas rezultāti ir parādīti 9. tabulā.

9. tabula. Klīniskās atbildes reakcijas saglabāšanās B daļas 96. nedēļā

Mērķa kritēriji	Placebo (ārstēšanas pārtraukšana) N=104	CIMZIA 200 mg ik pēc 2 nedēļām N=104	CIMZIA 200 mg ik pēc 4 nedēļām N=105
ASDAS-MI, n (%)¹			
B daļas sākumstāvoklis (48. nedēļa)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
96. nedēļa	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
B daļas sākumstāvoklis (48. nedēļa)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
96. nedēļa	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
BASDAI izmaiņas no B daļas sākumstāvokļa (48. nedēļa), LS vidējais (SE)²			

Mērķa kritēriji	Placebo (ārstēšanas pārtraukšana) N=104	CIMZIA 200 mg ik pēc 2 nedēļām N=104	CIMZIA 200 mg ik pēc 4 nedēļām N=105
96. nedēļa	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
ASDAS izmaiņas no B daļas sākmstāvokļa (48. nedēļa), LS vidējais (SE)²			
96. nedēļa	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Tika izmantota *Non-responder imputation* (NRI) metode; rezultāti ir randomizētai kopai.

² Tika izmantots jaukts modelis ar atkārtotiem mērījumiem (*mixed model with repeated measures*, MMRM); rezultāti randomizētai kopai. ASDAS-MI = ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes rādītājs-ievērojama uzlabošanās; ASAS: Starptautiskās Spondilartrīta biedrības novērtējums; ASAS40= ASAS40% atbildes reakcijas kritērijs; SE = standarta kļūda.

Piezīme: ASDAS ievērojama uzlabošanās ir definēta kā samazināšanās no sākumstāvokļa $\geq 2,0$.

Piezīme: A daļas sākumstāvoklis tika izmantots kā atsauce, lai definētu ASDAS klīniskās uzlabošanās kritērijus un ASAS kritērijus.

* Nominālā $p < 0,001$, CIMZIA salīdzinājumā ar placebo.

Iekaisuma nomākums magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI)

B daļā iekaisuma pazīmes tika vērtētas ar MRI 48. nedēļā un 96. nedēļā un izteiktas kā izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli, SIJ SPARCC un ASSpiMRI - rādītāji Berlīnes modifikācijā-. Pacientiem, kuriem 48. nedēļā bija ilgstoša remisija, nebija vai bija ļoti zems iekaisuma līmenis un 96. nedēļā netika novērota nozīmīga iekaisuma palielināšanās, neatkarīgi no viņu ārstēšanas grupas.

Atkārtota ārstēšana pacientiem ar slimības uzliesmojumu

B daļā 70% (73/104) ar placebo ārstēto pacientu, 14% (15/105) pacientu, kuri ārstēti ar Cimzia 200 mg ik pēc 4 nedēļām, un 6,7% (7/104) pacientu, kuri ārstēti ar Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām, bija slimības uzliesmojums un pēc tam tika ārstēti ar Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām.

No 15 pacientiem, kuriem bija slimības uzliesmojums grupā, kas tika ārstēta ar Cimzia 200 mg ik pēc 4 nedēļām, visi pacienti pabeidza 12 nedēļu ilgu glābējterapiju ar Cimzia un bija pieejami viņu ASDAS dati, no kuriem 12 (80%) bija zemas aktivitātes vai neaktīva slimība pēc ASDAS (t.i., visi ASDAS rādītāji $< 2,1$) 12 nedēļās pēc tam, kad tika atsākta atklātā ārstēšana.

No 73 pacientiem, kuriem bija slimības uzliesmojums grupā, kurai tika pārtraukta ārstēšana, 71 pacients pabeidza 12 nedēļu ilgu glābējterapiju ar Cimzia un bija pieejami viņu ASDAS dati, no kuriem 64 (90%) bija zemas aktivitātes vai neaktīva slimība pēc ASDAS (t.i., visi ASDAS rādītāji $< 2,1$) 12 nedēļās pēc tam, kad tika atsākta atklātā ārstēšana.

Pamatojoties uz C-OPTIMISE rezultātiem, var apsvērt devas samazināšanu pacientiem ar ilgstošu remisiju pēc viena gada ārstēšanas ar Cimzia (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ārstēšanas pārtraukšana ar Cimzia ir saistīta ar augstu uzliesmojuma risku.

Aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma (nr-axSpA)

Cimzia efektivitāte un drošums tika vērtēts 52 nedēļu ilgā daudzcentru, randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā (AS0006), kurā piedalījās 317 ≥ 18 gadus veci pacienti ar pieaugušo vecumā sākušos aksiālu spondilartrītu un vismaz 12 mēnešus ilgām muguras sāpēm. Pacientiem bija jāatbilst ASAS kritērijiem nr- axSpA (neietverot ģimenes slimības vēsturi un labu reakciju uz NSPL) un jābūt ar objektīvām iekaisuma pazīmēm, par ko liecināja C-reaktīvā proteīna (CRP) līmenis virs augšējās normas robežas (ANR) un/vai sakroileīts magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI), kas norādīja uz iekaisīgu slimību [pozitīvs CRP ($> \text{ANR}$) un/vai pozitīvs MRI], bet bez noteiktiem radiogrāfiskiem pierādījumiem par strukturāliem bojājumiem sakroileālajās locītavās. Pacientiem bija aktīva slimība, definēta ar BASDAI ≥ 4 un muguras sāpēm ≥ 4 NRS skalā no 0 līdz 10. Pacientiem bija jābūt nepanesībai vai nepietiekamai reakcijai uz vismaz diviem NSPL. Pacienti tika ārstēti ar placebo vai piesātinošu Cimzia 400 mg devu 0., 2. un 4. nedēļā, kam sekoja Cimzia deva 200 mg ik pēc 2 nedēļām. Standarta aprūpes (SA) medikamentu (piemēram NSPL, SMPRZ, kortikosteroīdu, analgētiku) lietošana un devas pielāgošana bija atļauta jebkurā laikā. Primārais efektivitātes kritērijs bija ievērojams uzlabojums ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes rādītājā (*Ankylosing*

Spondylitis Disease Activity Score, major improvement (ASDAS-MI)) 52. nedēļā. ASDAS-MI reakcija tika definēta kā ASDAS samazināšanās (uzlabojums) $\geq 2,0$ attiecībā pret sākumstāvokli vai kā iespējami zemākā rādītāja sasniegšana. ASAS 40 bija sekundārais kritērijs.

Sākumstāvoklī 37% un 41% pacientu bija augsta slimības aktivitāte ($ASDAS \geq 2,1$ un $\leq 3,5$), 62% un 58% pacientu bija ļoti augsta slimības aktivitāte ($ASDAS > 3,5$) attiecīgi CIMZIA grupā un placebo grupā.

Klīniskā atbildes reakcija

Pētījums AS0006, kas tika veikts ar pacientiem bez radiogrāfiskām iekaisuma pazīmēm sakroileālajās locītavās, apstiprināja ietekmi, kas iepriekš bija pierādīta šajā apakšgrupā AS001 pētījumā.

52. nedēļā statistiski lielāka daļa pacientu, kas tika ārstēti ar Cimzia, sasniedza ASDAS-MI reakciju, salīdzinot ar pacientiem, kas tika ārstēti ar placebo. Ar Cimzia ārstētiem pacientiem bija arī uzlabojumi salīdzinājumā ar placebo daudzos aksiālā spondilartrīta slimības aktivitātes rādītājos, ieskaitot CRP. Gan 12., gan 52. nedēļā ASAS 40 reakcijas bija nozīmīgi pārkāpas nekā placebo grupā. Galvenie rezultāti parādīti 10. tabulā.

10. tabula. ASDAS-MI un ASAS 40 atbildes reakcijas AS0006 pētījumā (procentos pacientu)

Rādītāji	Placebo N= 158	Cimzia^a 200 mg ik pēc 2 nedēļām N= 159
ASDAS-MI 52. nedēļā	7%	47%*
ASAS 40 12. nedēļā	11%	48%*
52. nedēļā	16%	57%*

^a Cimzia ievadīja ik pēc 2 nedēļām, pirms tam ievadot piesātinošu 400 mg devu 0., 2. un 4. nedēļā

* $p < 0,001$

Visi procentuālie rādītāji atspoguļo pacientu daļu, kam bija reakcija pilnā analīzes kopā.

Pacientu procentuālā daļa, kas 52. nedēļā sasniedza neaktīvu slimību pēc ASDAS ($ASDAS < 1,3$), bija 36,4% Cimzia grupā, salīdzinot ar 11,8% placebo grupā.

Ar Cimzia ārstēti pacienti 52. nedēļā uzrādīja klīniski nozīmīgu uzlabojumu pēc Māstrihtas ankilozējošā spondilīta entezīta skalas (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*, MASES), salīdzinot ar placebo (vidējo izmaiņu no sākumstāvokļa mazākā kvadrātiskā novirze, attiecīgi -2,4 - 0,2).

Psoriātisks artrīts

Cimzia efektivitāte un drošums tika vērtēts vienā daudzcentru, randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā (PsA001), kurā piedalījās 409 ≥ 18 gadus veci pacienti ar pieaugušo vecumā sākušos aktīvu psoriātisku artrītu vismaz 6 mēnešus ilgi, kā tas definēts pēc Psoriātiska artrīta klasifikācijas (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis – CASPAR*) kritērijiem. Pacienti bija ≥ 3 pietūkušas un jutīgas locītavas un paaugstināti akūtās fāzes reaģenti. Pacienti bija arī aktīvs psoriātisks ādas bojājums vai dokumentēta psoriāze anamnēzē un nepietiekoša atbildes reakcija uz vienu vai vairākiem SMPRZ. Iepriekšēja ārstēšana ar vienu TNF antagonistu bija atļauta, un 20% pacientu iepriekš bija pakļauti TNF antagonistu iedarbībai. Pacienti saņēma Cimzia piesātinošo devu 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā (abās ārstēšanas grupās) vai placebo, kam sekoja Cimzia vai nu 200 mg katru otro nedēļu, vai 400 mg katru ceturto nedēļu, vai arī placebo katru otro nedēļu. 72,6% pacientu vienlaikus saņēma NPL un 70,2% pacientu saņēma standarta SMPRZ. Divi pētījuma primārie mērķa kritēriji bija pacientu procentuālais īpatsvars ar ACR 20 atbildes reakciju 12. nedēļā un izmaiņas

modificētā kopējā *Sharp* skalā (*modified Total Sharp Score – mTSS*) 24. nedēļā, salīdzinot ar pētījuma sākumu. Cimzia efektivitāte un drošums pacientiem ar PsA, kam dominēja sakroileīta vai aksiāla spondilartrīta simptomi, netika atsevišķi analizēti.

Pētījuma pēc 24 nedēļu dubultaklā, placebo kontrolētā ārstēšanas perioda sekoja 24 nedēļu aklās devas ārstēšanas periods un 168 nedēļas ilgs atklātās ārstēšanas periods. Maksimālais pētījuma ilgums bija 216 nedēļas. Visi pacienti Cimzia saņēma gan aklās devas periodā, gan sekojošā atklātā periodā. Kopumā 264 pacienti (64,5%) pabeidza visu 216 nedēļu pētījumu.

ACR atbildes reakcija

Statistiski nozīmīgi augstāks ACR 20 atbildes reakcijas rādītājs 12. un 24. nedēļā bija pacientiem, kas saņēma Cimzia, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma placebo ($p<0,001$). Katrā vizītē, sākot no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai, pacientu procentuālais īpatsvars ar ACR 20 atbildes reakciju bija klīniski nozīmīgs pacientu grupās, kas saņēma Cimzia 200 mg katru otro nedēļu un Cimzia 400 mg katru ceturto nedēļu, salīdzinot ar placebo grupu (nominālais $p\leq 0,001$ katrā vizītē). Pacientiem, kuri saņēma Cimzia, bija arī ievērojami uzlabojumi ACR 50 un 70 atbildes reakcijas rādītājos. Pacientiem, kas saņēma Cimzia novēroja psoriātiska artrīta raksturīgāko perifērās aktivitātes rādītāju (piemēram, pietūkušu locītavu skaits, sāpīgu/jutīgu locītavu skaits, daktilīts un entezīts) uzlabošanās 12. un 24. nedēļā (nominālā p -vērtība $p<0,01$).

PsA001 klīniskā pētījuma galvenie efektivitātes rezultāti ir parādīti 11. tabulā.

11. tabula. PsA001 klīniskā pētījuma galvenie efektivitātes rezultāti (pacientu procentuālais īpatsvars)

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

(a) Cimzia, kas nozīmēta katru otro nedēļu, pirms tam piesātinošā devā 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā.

(b) Cimzia, kas nozīmēta katru ceturto nedēļu, pirms tam piesātinošā devā 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā.

(c) Pacientiem ar psoriāzi vismaz 3% ķermeņa virsmas laukuma (*Body Surface Area – BSA*) pētījuma sākumā.

* $p<0,01$, Cimzia, salīdzinot ar placebo.

** $p<0,001$, Cimzia, salīdzinot ar placebo.

*** $p<0,001$ (nomināls) Cimzia, salīdzinot ar placebo.

Rezultāti no randomizētas kopas. Ārstēšanas atšķirība: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (un attiecīgais 95% ticamības intervāls (TI) un p -vērtība) noteikti, izmantojot standarta divpusēju *Wald* asimptotisku standartklūdu testu. Pacientiem, kas izvairījās no ārstēšanas vai par viņiem trūka datu, izmantoja *Non-responder Imputation (NRI)* metodi.

No 273 pacientiem, kas sākumā bija randomizēti Cimzia 200 mg katru otro nedēļu un 400 mg katru ceturto nedēļu ārstēšanas grupās, 237 (86,8%) joprojām saņēma šo ārstēšanu 48. nedēļā. No 138 pacientiem, kas bija randomizēti un saņēma Cimzia 200 mg katru otro nedēļu, 48. nedēļā 92, 68

un 48 pacientiem bija attiecīgi ACR 20/50/70 atbildes reakcija. No 135 pacientiem, kas bija randomizēti un saņēma Cimzia 400 mg katru ceturto nedēļu, 89, 62 un 41 pacientam bija attiecīgi ACR 20/50/70 atbildes reakcija. Pacientiem, kuri palika pētījumā, ACR 20, 50 un 70 atbildes reakciju rādītāji saglabājās 216 nedēļas. Tas pats attiecas uz citiem perifērās aktivitātes rādītājiem (piemēram, pietūkušu locītavu skaits, sāpīgu/jutīgu locītavu skaits, daktilīts un entezīts).

Radiogrāfiskā atbildes reakcija

PsA001 klīniskajā pētījumā strukturālā bojājuma progresēšanas kavēšana tika vērtēta radiogrāfiski un izteikta kā izmaiņas modificētā kopējā *Sharp* skalā (*mTSS*) un tās sastāvdaļās, erozijas punktu skaits un locītavas spraugas sašaurināšanās (*LSS*) punktu skaits pārmaiņas 24. nedēļā, salīdzinot ar pētījuma sākumu. *mTSS* skala tika modificēta atbilstoši psoriātiskam artrītam, pievienojot roku distālās starpfalangu locītavas. Nosakot pēc izmaiņām kopējā *mTSS* skalā no pētījuma sākuma, ārstēšana ar Cimzia kavēja radiogrāfisku pārmaiņu progresēšanu 24. nedēļā, salīdzinot ar placebo ārstēšanu (*LS* vidējais [$\pm$ SE] rādītājs bija 0,28 [$\pm$ 0,07] placebo grupā, salīdzinot ar 0,06 [$\pm$ 0,06] Cimzia visās devu grupās; $p=0,007$). Pacientu apakšgrupā ar paaugstinātu radiogrāfisko izmaiņu progresēšanas risku (pacienti ar *mTSS* rādītāju >6 pētījuma sākumā), lietojot Cimzia, radiogrāfisko izmaiņu progresēšanas kavēšana saglabājās līdz pat 48. nedēļai. Pacientiem, kuri palika pētījumā, radiogrāfisko izmaiņu progresēšanas kavēšana saglabājās 216 nedēļas.

Fizisko funkciju atbildes reakcija un ar veselību saistītie rezultāti

PsA001 klīniskajā pētījumā pacienti, kas saņēma Cimzia, ziņoja par būtisku fizisko funkciju uzlabošanos, vērtējot pēc Veselības stāvokļa novērtējuma aptaujas (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (HAQ-DI)), uzlabošanos attiecībā uz sāpēm, vērtējot pēc Pacienta artrīta sāpju novērtējuma aptaujas (PAAP) un attiecībā uz nogurumu (nespēku), vērtējot pēc Noguruma novērtējuma skalas (*Fatigue Assessment Scale – FAS*), salīdzinot ar placebo grupu. Pacienti, kas saņēma Cimzia, ziņoja par būtisku uzlabošanos attiecībā uz ar veselību saistīto dzīves kvalitāti, vērtējot pēc psoriātiska artrīta dzīves kvalitātes (PsQoL) un SF-36 Fizisko un psihisko komponentu skalām, un attiecībā uz produktivitāti darbā un māsaimniecībā saistībā ar psoriātisku artrītu, atbilstoši Darba produktivitātes aptaujai (*Work Productivity Survey*), salīdzinot ar placebo grupu. Pacientiem, kuri turpināja pētījumu, uzlabojumi visos augstākminētajos rādītājos saglabājās 216 nedēļas.

Perēkļveida psoriāze

Cimzia efektivitāte un drošums tika novērtēts divos placebo kontrolētos pētījumos (CIMPASI-1 un CIMPASI-2) un vienā placebo un aktīvi kontrolētā pētījumā (CIMPACT) pacientiem, kuru vecums bija ≥ 18 gadiem un kuriem bija vidēji smaga līdz smaga hroniska perēkļveida psoriāze vismaz 6 mēnešus. Pacientiem psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indeksa (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) rādītājs bija ≥ 12 , ķermeņa virsmas laukuma (body surface area, BSA) iesaiste bija $\geq 10\%$, ārstu kopējā novērtējuma (Physician Global Assessment, PGA) rādītājs bija ≥ 3 , kā arī viņi bija sistēmiskas terapijas un/vai fototerapijas, un/vai ķīmijfototerapijas kandidāti. Pacienti, kuriem sākotnēji nebija atbildes reakcijas uz nevienu iepriekš veiktu bioloģisku terapiju (definēta kā atbildes reakcijas trūkums ārstēšanas pirmo 12 nedēļu laikā), tika izslēgti no III fāzes pētījumiem (CIMPASI-1, CIMPASI-2 un CIMPACT). Cimzia efektivitāte un drošums tika izvērtēts, salīdzinot ar etanecerptu pētījumā CIMPACT.

Pētījumos CIMPASI-1 un CIMPASI-2 citi novērtētie primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija to pacientu daļa, kas sasniedza rezultātu PASI 75 un PGA “tīrs” vai “gandrīz tīrs” (ar vismaz 2 punktu samazinājumu salīdzinājumā ar sākuma stāvokli) 16. nedēļā. Pētījumā CIMPACT primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija to pacientu daļa, kas sasniedza rezultātu PASI 75 12. nedēļā. PASI75 un PGA 16. nedēļā bija galvenie sekundārie mērķa kritēriji. PASI 90 16. nedēļā bija galvenais sekundārais mērķa kritērijs visos 3 pētījumos.

Pētījumos CIMPASI-1 un CIMPASI-2 tika attiecīgi novērtēti 234 un 227 pacienti. Abos pētījumos pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo vai Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām (pēc sākotnējās piesātinošās Cimzia 400 mg devas 0., 2. un 4. nedēļā) vai Cimzia 400 mg ik pēc 2 nedēļām. 16. nedēļā tie pacienti, kas bija randomizēti Cimzia saņemšanai, un kuri sasniedza atbildes reakciju PASI 50, turpināja saņemt Cimzia līdz 48. nedēļai ar to pašu randomizācijā noteikto devu. Pacienti, kas sākotnēji bija randomizēti placebo saņemšanai, un kuri sasniedza atbildes reakciju PASI 50, bet

nesasniedza atbildes reakciju PASI 75 16. nedēļā, saņēma Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām (ar piesātinošo Cimzia 400 mg devu 16., 18. un 20. nedēļā). Pacienti ar neadekvātu atbildes reakciju 16. nedēļā (PASI 50 nereaģējošie) bija piemēroti, lai saņemtu Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām atklātā veidā līdz maksimāli 128 nedēļām.

Pētījumā CIMPACT tika novērtēti 559 pacienti. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo vai Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām (pēc sākotnējās piesātinošās Cimzia 400 mg devas 0., 2. un 4. nedēļā) vai Cimzia 400 mg ik pēc 2 nedēļām līdz 16. nedēļai, vai etanerceptu 50 mg divreiz nedēļā līdz 12. nedēļai. Pacienti, kas sākotnēji bija randomizēti Cimzia saņemšanai, un kuri sasniedza atbildes reakciju PASI 75 16. nedēļā, tika atkārtoti randomizēti, pamatojoties uz sākotnējo devu shēmu. Pacienti, kas saņēma Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām, atkārtoti tika randomizēti, lai saņemtu Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām, Cimzia 400 mg devu ik pēc 4 nedēļām vai placebo. Pacienti, kas saņēma Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām, atkārtoti tika randomizēti, lai saņemtu Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām, Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām vai placebo. Pacienti tika novērtēti dubultmaskētā placebo kontrolētā veidā līdz 48. nedēļai. Visi pacienti, kas nesaņiedza atbildes reakciju PASI 75 16. nedēļā, piedalījās izņēmuma grupā un saņēma Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām atklātā veidā līdz maksimāli 128 nedēļām.

Visos trīs pētījumos aklajam 48 nedēļu uzturēšanas periodam sekoja 96 nedēļu atklātas ārstēšanas periods pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija uz PASI 50 48. nedēļā. Visi šie pacienti, ieskaitot tos, kuri saņēma Cimzia 400 mg ik pēc 2 nedēļām, uzsāka atklāto periodu, lietojot Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām.

Pacienti galvenokārt bija vīrieši (64%) un kaukāzieši (94%) ar vidējo vecumu 45,7 gadi (no 18 līdz 80 gadiem); no tiem 7,2% bija > 65 gadus veci.

No 850 pacientiem, kas šajos placebo kontrolētajos pētījumos tika randomizēti, lai saņemtu placebo vai Cimzia, 29% pacientu iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju psoriāzes ārstēšanai. 47% iepriekš bija saņēmuši fototerapiju vai ķīmijfototerapiju, un 30% iepriekš bija saņēmuši bioloģisku terapiju psoriāzes ārstēšanai. No 850 pacientiem 14% bija saņēmuši vismaz vienu TNF antagonistu, 13% bija saņēmuši anti IL-17 un 5% bija saņēmuši anti-IL 12/23. Astoņpadsmit procentu pacientu ziņoja par psoriātiska artrīta vēsturi pētījuma sākumā. Pētījuma sākumā PASI vidējais rādītājs bija 20 un tas bija diapazonā no 12 līdz 69. Pētījuma sākumā PGA rādītājs bija no vidēji smaga (70%) līdz smagam (30%). Pētījuma sākumā vidējais BSA bija 25% un tas bija diapazonā no 10% līdz 96%.

Klīniskā atbildes reakcija 16. un 48. nedēļā

Galvenie pētījumu CIMPASI-1 un CIMPASI-2 rezultāti ir parādīti 12. tabulā.

12. tabula. Klīniskā atbildes reakcija pētījumos CIMPASI-1 un CIMPASI-2 16. un 48. nedēļā

	16. nedēļa			48. nedēļa	
CIMPASI-1					
	Placebo N=51	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=95	Cimzia 400 mg Q2W N=88	Cimzia 200 mg Q2W N=95	Cimzia 400 mg Q2W N=88
PGA “tīrs” vai “gandrīz tīrs” ^{b)}	4,2%	47,0%*	57,9%*	52,7%	69,5%
PASI 75	6,5%	66,5%*	75,8%*	67,2%	87,1%
PASI 90	0,4%	35,8%*	43,6%*	42,8%	60,2%
CIMPASI-2					
	Placebo N=49	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=91	Cimzia 400 mg Q2W N=87	Cimzia 200 mg Q2W N=91	Cimzia 400 mg Q2W N=87
PGA “tīrs” vai “gandrīz tīrs” ^{b)}	2,0%	66,8%*	71,6%*	72,6%	66,6%
PASI 75	11,6%	81,4%*	82,6%*	78,7%	81,3%
PASI 90	4,5%	52,6%*	55,4%*	59,6%	62,0%

^{a)} Cimzia 200 mg deva, kas lietota ik pēc 2 nedēļām, pirms tam saņemot piesātinošo 400 mg devu 0., 2., 4. nedēļā.

^{b)} PGA 5 kategoriju skala. Veiksmīga ārstēšana (“tīrs” (0) vai “gandrīz tīrs”(1)) tika noteikta, ja nebija psoriāzes pazīmju vai bojātās vietas bija dabiskā līdz rozā krāsā, bez perēkļveida sabiezējuma un bez fokālās zvīņošanās vai ar minimālu zvīņošanos.

* Cimzia salīdzinājumā ar placebo: $p < 0,0001$.

PASI and PGA atbildes reakcijas rādītāji un p vērtības tika novērtētas, pamatojoties uz loģistisku regresijas modeli, kurā trūkstošie dati tika aplēsti, izmantojot vairākkārtējas aplēses, pamatojoties uz MCMC metodi. Pacienti, kuri bija izvairījušies no ārstēšanas vai izstājušies (pamatojoties uz atbildes reakciju: PASI 50 nav sasniegts), 48. nedēļā tika uzskatīti kā nereaģējoši.

Rezultāti ir no randomizētā kopuma.

Galvenie pētījuma CIMPACT rezultāti ir parādīti 13. tabulā.

13. tabula. Klīniskā atbildes reakcija pētījumā CIMPACT 12. un 16. nedēļā

	12. nedēļa				16. nedēļa		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg Q2W N=167	Etanercept 50 mg BiW N=170	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W N=165	Cimzia 400 mg Q2W N=167
PASI 75	5%	61,3%*,§	66,7%*,§§	53,3%	3,8%	68,2%*	74,7%*
PASI 90	0,2%	31,2%*	34,0%*	27,1%	0,3%	39,8%*	49,1%*
PGA tīrs vai gandrīz tīrs ^{b)}	1,9%	39,8%**	50,3%*	39,2%	3,4%	48,3%*	58,4%*

^{a)} Cimzia 200 mg deva, kas lietota ik pēc 2 nedēļām, pirms tam saņemot piesātinošo 400 mg devu 0., 2., 4. nedēļā.

^{b)} PGA 5. kategorijas skala. Veiksmīga ārstēšana (“tīrs” (0) vai “gandrīz tīrs”(1)) tika noteikta, ja nebija psoriāzes pazīmju vai bojātās vietas bija dabiskā līdz rozā krāsā, bez perēkļveida sabiezējuma un bez fokālās zvīņošanās vai ar minimālu zvīņošanos.

* Cimzia salīdzinājumā ar placebo: $p < 0,0001$

§ Cimzia 200 mg deva ik pēc 2 nedēļām izrādījās līdzvērtīga etanercepta 50 mg devai divreiz nedēļā (atšķirība starp etanerceptu un Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām bija 8,0%, 95% TI -2,9, 18,9), pamatojoties uz iepriekš noteiktu līdzvērtīguma novērtējuma robežu 10%).

§§ Cimzia 400 mg deva ik pēc 2 nedēļām izrādījās pārāka par etanercepta 50 mg devu divreiz nedēļā ($p < 0,05$).

**** Cimzia salīdzinājumā ar placebo:** $p < 0,001$. Atbildes reakciju rādītāji un p vērtības, pamatojoties uz loģistisku regresijas modeli. Trūkstošie dati tika aplēsti, izmantojot vairākkārtējas aplēses, pamatojoties uz MCMC metodi.

Rezultāti no randomizētā kopuma

Visos trīs pētījumos PASI 75 atbildes reakciju rādītāji “tīrs” vai “gandrīz tīrs” bija ievērojami lielāki Cimzia grupā salīdzinājumā ar placebo, sākot no 4. nedēļas.

Abas Cimzia devas pierādīja savu efektivitāti salīdzinājumā ar placebo neatkarīgi no vecuma, dzimuma, svara, KMI, psoriāzes slimības ilguma, iepriekšējas ārstēšanas ar sistēmisku terapiju un iepriekšējas ārstēšanas ar bioloģiskiem līdzekļiem.

Atbildes reakcijas uzturēšana

Pētījumu CIMPASI-1 un CIMPASI-2 integrētā analīzē pacientiem, kuriem bija PASI 75 atbildes reakcija 16. nedēļā, un kuri saņēma Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām ($N=134$ no 175 randomizētām pētāmajām personām) vai Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām ($N=132$ no 186 randomizētām pētāmajām personām), 48. nedēļā atbildes reakcijas uzturēšana attiecīgi bija 98,0% un 87,5%. Pacientiem, kuriem PGA rādītājs bija “tīrs” vai “gandrīz tīrs” 16. nedēļā, un kuri saņēma Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām ($N=103$ no 175) vai Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām ($N=95$ no 186), 48. nedēļā atbildes reakcijas uzturēšana attiecīgi bija 85,9% un 84,3%.

Pēc papildu 96 nedēļu atklātās ārstēšanas (144. nedēļa) tika novērtēta atbildes reakcijas uzturēšana. Divdesmit viens procents no visām randomizētajām pētāmajām personām nokļuva novērošanā pirms 144. nedēļas. Aptuveni 27% no pētījumu pabeigušajām pētāmajām personām, kuras uzsāka atklāto ārstēšanu laikā no 48. līdz 144. nedēļai ar Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām, devu atbildes reakcijas uzturēšanai palielināja līdz Cimzia 400 mg ik pēc 2 nedēļām. Analīzē, kurā visi pacienti ar neveiksmīgu ārstēšanu tika uzskatīti par nereagējošiem, Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām ārstēšanas grupas atbildes reakcijas uzturēšana attiecīgajam mērķa kritērijam pēc papildu 96 nedēļu atklātās terapijas bija 84,5% PASI 75 pētāmajām personām, kuras bija reaģējušas 16. nedēļā, un 78,4% PGA „tīrs” vai „gandrīz tīrs”. Cimzia 400 mg ik pēc 2 nedēļām ārstēšanas grupas, kura uzsāka atklāto periodu ar Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām, atbildes reakcijas uzturēšana bija 84,7% PASI 75 pētāmajām personām, kuras reaģēja 16. nedēļā, un 73,1% PGA „tīrs” vai „gandrīz tīrs”.

Šie atbildes reakcijas rādītāji pamatojās uz loģistisku regresijas modeli, kurā trūkstošie dati tika aplēsti 48 vai 144 nedēļu ilgā periodā, izmantojot vairākkārtējas aplēses (MCMC metode) apvienojumā ar NRI neveiksmīgām ārstēšanām.

Pētījumā CIMPACT pacientiem ar PASI 75 atbildes reakciju 16. nedēļā, kuri bija saņēmuši Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām un tika atkārtoti randomizēti, lai saņemtu Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām, Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām vai placebo, 48. nedēļā bija lielāks PASI 75 atbildes reakciju procentuālais lielums Cimzia grupās, salīdzinot ar placebo (attiecīgi 98,0%, 80,0% un 36,0%). Arī pacientiem ar PASI 75 atbildes reakciju 16. nedēļā, kuri bija saņēmuši Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām un tika atkārtoti randomizēti, lai saņemtu Cimzia 400 mg devu ik pēc 4 nedēļām, Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām vai placebo, 48. nedēļā bija lielāks PASI 75 atbildes reakciju procentuālais lielums Cimzia grupās, salīdzinot ar placebo (attiecīgi 88,6%, 79,5% un 45,5%). Trūkstošiem datiem tika izmantota Non-responder Imputation (NRI) metode.

Dzīves kvalitāte / pacientu ziņotie galarezultāti

Pētījumos CIMPASI-1 un CIMPASI-2 16. nedēļā novēroja statistiski nozīmīgu dermatoloģiskās dzīves kvalitātes indeksa (Dermatology Life Quality Index, DLQI) uzlabojumu pret sākumstāvokli, salīdzinot ar placebo. Vidējie samazinājumi (uzlabojumi) DLQI, salīdzinot ar sākumstāvokli 16. nedēļā bija robežās no -8,9 līdz -11,1 ar Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām, no -9,6 līdz -10,0 ar Cimzia 400 mg ik pēc 2 nedēļām, salīdzinot ar placebo -2,9 līdz -3,3.

Bez tam 16. nedēļā ārstēšana ar Cimzia tika saistīta ar lielāku pacientu procentuālo daļu, kas sasniedza DLQI rādītāju 0 vai 1 (Cimzia 400 mg deva ik pēc 2 nedēļām, attiecīgi 45,5% un 50,6%; Cimzia

200 mg deva ik pēc 2 nedēļām, attiecīgi 47,4% un 46,2%, salīdzinot ar placebo, kam bija attiecīgi 5,9% un 8,2%).

DLQI indeksa uzlabojumi saglabājās vai nedaudz samazinājās līdz 144. nedēļai.

Ar Cimzia ārstētie pacienti ziņoja par lielāku uzlabojumu slimnīcu trauksmes un depresijas skalā HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale), salīdzinājumā ar placebo.

Imūngenitāte

Turpmāk sniegtie dati atspoguļo to pacientu procentuālo daudzumu, kuru testa rezultāti tika uzskatīti par pozitīviem attiecībā uz antivielām pret certolizumaba pegolu ar ELISA, un pēc tam izmantojot jutīgāku metodi, un ir ļoti atkarīgi no testa jutīguma un specifiskuma. Novērotā antivielu (ieskaitot neitralizējošās antivielas) pozitivitātes sastopamība testā ir ļoti atkarīga no vairākiem faktoriem, ieskaitot testa jutīgumu un specifiskumu, testēšanas metodoloģiju, paraugu apstrādi, paraugu ņemšanas laiku, vienlaicīgi lietotajām zālēm un pamatslimībām. Šo iemeslu dēļ antivielu pret certolizumaba pegolu sastopamības salīdzinājums zemāk aprakstītajos pētījumos ar antivielu sastopamību citos pētījumos vai pret citām zālēm var būt maldinošs.

Reimatoīdais artrīts

RA placebo kontrolētos klīniskos pētījumos kopējais pacientu īpatsvars ar antivielām pret Cimzia, kas bija nosakāmas vismaz 1 gadījumā, bija 9,6%. Aptuveni vienai trešdaļai pacientu, kam bija pozitīvs antivielu noteikšanas izmeklējuma rezultāts, bija antivielas ar neitralizējošu aktivitāti *in vitro*. Pacientiem, kas vienlaikus tika ārstēti arī ar imūno sistēmu nomācošiem līdzekļiem (MTX), antivielas radās retāk nekā pacientiem, kas pētījuma sākumā nelietoja imūno sistēmu nomācošus līdzekļus. Antivielu veidošanās bija saistīta ar mazāku zāļu koncentrāciju plazmā un, dažiem pacientiem – arī ar samazinātu to efektivitāti.

2 ilgtermiņa (iedarbība līdz 5 gadiem) atklātos pētījumos, kopējais procentuālais pacientu īpatsvars ar antivielām pret Cimzia, kas bija nosakāmas vismaz vienā gadījumā, bija 13% (8,4% no kopējā pacientu īpatsvara bija pārejoša antivielu veidošanās un papildus 4,7% bija pastāvīga antivielu veidošanās pret Cimzia). Kopējais procentuālais pacientu īpatsvars, kam bija pozitīvs antivielu noteikšanas izmeklējuma rezultāts ar pastāvīgi samazinātu zāļu koncentrāciju plazmā, tika noteikts 9,1%. Līdzīgi kā placebo kontrolētos pētījumos, dažiem pacientiem pozitīvu antivielu veidošanās bija saistīta ar samazinātu efektivitāti.

Farmakodinamiskais modelis, kas pamatots ar III fāzes pētījuma datiem, paredz, ka aptuveni 15% pacientu veidojas antivielas 6 mēnešos, lietojot ieteicamās devas (200 mg ik 2. nedēļu, pēc piesātinošas devas) un bez vienlaicīgas MTX lietošanas. Šis skaitlis samazinās, palielinot vienlaicīgi lietotā MTX devas. Šie dati atbilst novērotajiem datiem.

Psoriātisks artrīts

III fāzes placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pacientiem ar psoriātisku artrītu kopējais procentuālais pacientu īpatsvars ar antivielām pret Cimzia, kas bija nosakāmas vismaz vienā gadījumā līdz 24. nedēļai, bija 11,7%. Antivielu veidošanās bija saistīta ar samazinātu zāļu koncentrāciju plazmā.

Visa pētījuma laikā (eksponācijas ilgums līdz pat 4 gadi) kopējais procentuālais pacientu īpatsvars ar antivielām pret Cimzia, kas bija nosakāmas vismaz vienā gadījumā, bija 17,3% (8,7% antivielu veidošanās bija pārejoša un 8,7% antivielu veidošanās pret Cimzia bija pastāvīga). Tika aprēķināts, ka kopējais procentuālais pacientu īpatsvars, kuri bija antivielu pozitīvi, ar pastāvīgu zāļu koncentrācijas samazinājumu plazmā bija 11,5%.

Perēkļveida psoriāze

III fāzes placebo un aktīvi kontrolētos pētījumos to pacientu procentuālais daudzums, kam bija pozitīvas antivielas pret Cimzia vismaz vienā gadījumā ārstēšanas laikā līdz 48. nedēļai, bija 8,3% (22/265) un 19,2% (54/281) pacientiem, kas attiecīgi saņēma Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām un Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām. Pētījumos CIMPASI-1 un CIMPASI-2 sešdesmit

pacientiem bija pozitīvs antivielu tests, 27 no šiem pacientiem tās tika novērtētas kā neitralizējošas un tests bija pozitīvs. Pirmie pozitīvie antivielu testi atklātās ārstēšanas periodā tika novēroti 2,8% (19/668) pacientu. Pozitīvs antivielu tests tika saistīts ar samazinātu zāļu koncentrācijas daudzumu plazmā un dažiem pacientiem ar samazinātu efektivitāti.

Aksiāls spondilartrīts

AS001

AS001 III fāzes placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pacientiem ar aksiālu spondilartrītu (ankilozējošā spondilīta un aksiālā spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma subpopulācijas) kopējais procentuālais pacientu īpatsvars ar antivielām pret Cimzia, kas bija nosakāmas vismaz vienā gadījumā līdz 24. nedēļai, bija 4,4%. Antivielu veidošanās bija saistīta ar pazeminātu zāļu koncentrāciju plazmā.

Visa pētījuma laikā (līdz pat 192 nedēļām) kopējais procentuālais pacientu īpatsvars ar antivielām pret Cimzia, kas bija nosakāmas vismaz vienā gadījumā, bija 9,6% (4,8% antivielu veidošanās bija pārejoša un 4,8% antivielu veidošanās pret Cimzia bija pastāvīga). Tika aprēķināts, ka kopējais procentuālais pacientu īpatsvars, kuri bija antivielu pozitīvi, ar pastāvīgi pazeminātu zāļu koncentrāciju plazmā bija 6,8%.

AS0006 un C-OPTIMISE

AS0006 pētījumā (un pēc tam arī C-OPTIMISE pētījumā) pirmo reizi tika izmantots jutīgāks un pret zālēm noturīgs tests, kā rezultātā lielākai daļai paraugu bija nosakāmas antivielas pret Cimzia un līdz ar to tika konstatēta lielāka pacientu, kas klasificējami kā pacienti ar pozitīvu antivielu testu, sastopamība. AS0006 kopējais pacientu skaits, kuriem bija pozitīvs rezultāts attiecībā uz antivielām pret Cimzia, bija 97% (248/255 pacientiem) pēc līdz 52 nedēļu ilgas ārstēšanas. Tikai augstākie titri bija saistīti ar samazinātu Cimzia līmeni plazmā, taču netika novērota ietekme uz efektivitāti. Līdzīgi rezultāti attiecībā uz antivielām pret Cimzia tika novēroti C-OPTIMISE. C-OPTIMISE rezultāti arī liecināja, ka devas samazināšana līdz Cimzia 200 mg ik pēc 4 nedēļām nemainīja imūngenitātes rezultātus.

Aptuveni 22% (54/248) no pacientiem pētījumā AS0006, kuriem jebkad bija pozitīvs Cimzia antivielas rezultāts, bija antivielas kas tika klasificētas kā neitralizējošas. Antivielu neitralizējošais stāvoklis C-OPTIMISE netika vērtēts.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Certolizumaba pegola koncentrācija plazmā plašā intervālā bija proporcionāla devai. Novērotā farmakokinētika pacientiem ar reimatoīdo artrītu un psoriāzi bija līdzvērtīga veseliem cilvēkiem.

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas ievadīšanas maksimālā certolizumaba pegola koncentrācija plazmā tika novērota laikā no 54 līdz 171 stundai pēc ievadīšanas. Salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, certolizumaba pegola biopieejamība (F) pēc subkutānas ievadīšanas ir aptuveni 80% (intervālā no 76% līdz 88%).

Izklīde

Pacientu ar reimatoīdo artrītu populācijas farmakokinētikas analīzē tika noteikts, ka šķietamais izklīdes tilpums (V/F) ir 8,01 l

un 4,71 l pacientu ar perēkļveida psoriāzi populācijas farmakokinētikas analīzē.

Biotransformācija un eliminācija

PEGilēšana, kovalenta PEG polimēru pievienošana peptīdiem, aizkavē šo savienojumu izvadīšanu no asinsrites ar dažādu mehānismu, tai skaitā, samazināta renālā klīrensa, samazinātas proteolīzes un samazinātas imūngenitātes, palīdzību. Tā certolizumaba pegols ir antivielas Fab' fragments, kas konjugēts ar PEG, lai pagarinātu Fab' terminālo eliminācijas pusperiodu plazmā līdz vērtībai, kas pielīdzināma nešķeltas antivielas produktam. Terminālās eliminācijas fāzes pusperiods ($t_{1/2}$) visām pārbaudītajām devām bija 14 dienas.

Reimatoīdā artrīta populācijas farmakokinētikas analīzē noteiktais klīrenss pēc subkutānas ievadīšanas bija 21,0 ml/h ar 30,8% mainību dažādiem pētījuma dalībniekiem (CV) un 22,0% mainību vienam pētījuma dalībniekam dažādā laikā. Analizējot ar iepriekš norādīto ELISA metodi, antivielas pret certolizumaba pegolu izraisīja klīrensa palielināšanos aptuveni trīs reizes. Salīdzinot ar personām, kuru ķermeņa masa ir 70 kg, klīrenss ir par 29% zemāks un par 38% augstāks, attiecīgi RA pacientiem ar ķermeņa masu 40 kg un 120 kg. Klīrenss pēc subkutānas devas pacientiem ar psoriāzi bija 14 ml/h ar 22,2% (CV) mainību dažādiem pētījuma dalībniekiem.

Fab' fragmenti veido olbaltumvielu savienojumus un ir sagaidāms, ka tiks degradēti ar proteolīzi peptīdos un aminoskābēs. Dekonjugēts PEG komponents tiek ātri izvadīts no plazmas un nezināms daudzums izdalās caur nierēm.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Speciāli klīniskie pētījumi, lai novērtētu nieru darbības traucējumu ietekmi uz certolizumaba pegola vai tā PEG frakcijas farmakokinētiku, nav veikti. Taču populāciju farmakokinētikas analīze pētījuma dalībniekiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem neliecina par kreatinīna klīrensa ietekmi. Dati nav pietiekami, lai sniegtu devas ieteikumu vidēji smagu un smagu nieru darbības traucējumu gadījumā. Sagaidāms, ka certolizumaba pegola PEG frakcijas farmakokinētika būs atkarīga no nieru darbības, taču tā nav vērtēta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Speciāli klīniskie pētījumi, lai novērtētu aknu darbības traucējumu ietekmi uz certolizumaba pegola farmakokinētiku, nav veikti.

Gados vecāki pacienti (≥65 g.v.)

Speciāli klīniskie pētījumi, kuros piedalītos gados vecāki pacienti, nav veikti. Taču reimatoīdā artrīta pacientu populācijas farmakokinētikas analīzē, kurā 78 pētījuma dalībnieki (13,2% populācijas) bija vismaz 65 gadus veci, un vecākais pētījuma dalībnieks bija 83 gadu vecs, vecuma ietekmi nenovēroja.

Populācijas farmakokinētikas analīzē pieaugušiem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi netika novērota vecuma ietekme.

Grūtniecība

Klīniskā pētījumā 21 sieviete saņēma Cimzia uzturošo devu 200 mg vai 400 mg ik pēc 2 nedēļām vai 400 mg ik pēc 4 nedēļām grūtniecības laikā un vismaz 13 nedēļas pēc dzemdībām (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pamatojoties uz populācijas FK modelēšanu novērtētā Cimzia sistēmiskās iedarbības mediāna pētītajām devu shēmām bija par 22 % (AUC) un 36 % (C_{min}) zemāka grūtniecības laikā (vislielākā samazināšanās novērota trešajā trimestrī), salīdzinot ar pēcdzemdību periodu vai personām, kuras nav grūtnieces. Lai gan certolizumaba pegola koncentrācija plazmā grūtniecības laikā bija zemāka nekā pēcdzemdību periodā, tā joprojām bija koncentrāciju diapazonā, kas novērots pieaugušām pacientēm, kas nav grūtnieces un kurām ir psoriāze, axSpA un reimatoīdai artrīts.

Dzimums

Dzimums neietekmēja certolizumaba pegola farmakokinētiku. Par cik klīrenss samazinās, samazinoties ķermeņa masai, sievietes var būt vairāk pakļautas certolizumaba pegola sistēmiskai iedarbībai.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Pamatojoties uz II fāzes un III fāzes klīnisko pētījumu datiem par pacientiem ar reimatoīdo artrītu, tika noteikta populācijas iedarbības un atbildes reakcijas saistība starp vidējo certolizumaba pegola koncentrāciju plazmā devu intervālā (C_{vid}) un efektivitāti (ACR 20 atbildes reakcijas definīcijai). Tipiska C_{vid} , kas rada pusi no maksimālās ACR 20 atbildes reakcijas varbūtības (EC50), bija 17 µg/ml (95% TI: 10-23 µg/ml). Līdzīgi pamatojoties uz III fāzes klīniskā pētījuma datiem par pacientiem ar

psoriāzi, tika noteikta populācijas iedarbības un atbildes reakcijas saistība starp certolizumaba pegola koncentrāciju plazmā un PASI ar EC90 11,1 µg/ml.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pivotālie neklīniskie drošuma pētījumi tika veikti ar makaka sugas mērķaķiem. Žurkām un mērķaķiem pēc devām, kas bija lielākas nekā cilvēkiem lietotās, histopatoloģiskos izmeklējumos daudzos orgānos (limfmezglos, injekcijas vietā, liesā, virsnierēs, dzemdē, dzemdes kaklā, smadzeņu asinsvadu pinumā, kā arī asinsvadu pinuma epitēlija šūnās) tika konstatēta šūnu, galvenokārt makrofāgu, vakuolizācija. Iespējams, ka šo atradi izraisīja PEG grupas uzņemšana šūnās. Vakuolizētu cilvēka makrofāgu funkcionālos pētījumos *in vitro* tika konstatēts, ka visas to pārbaudītās funkcijas bija saglabājušās. Pētījumi ar žurkām liecināja, ka >90% ievadītā PEG pēc vienas devas tika izvadīti 3 mēnešu laikā. Galvenais izvadīšanas ceļš bija ar urīnu.

Certolizumaba pegols krusteniski nereaģē ar graužēju TNF. Tādēļ reproduktīvās toksicitātes pētījumi veikti ar homologisku reaģentu, kas atpazīst žurku TNF. Šo datu nozīme cilvēka riska vērtēšanai var būt ierobežota. Izmantojot graužēju anti-žurku TNFα PEGilētu Fab' (cTN3 PF) pēc ilgstoša TNFα nomākuma, žurkām nenovēroja nevēlamu ietekmi uz mātītes veselību vai mātīšu auglību, embrija-augļa un peri- un postnatāliem reproduktivitātes radītājiem. Žurku tēviņiem novēroja samazinātu spermatozoīdu kustīgumu un noslieci uz mazāku spermatozoīdu skaitu.

Izkliedes pētījumos pierādīts, ka cTN3 PF iespēja nokļūt augļa vai mazuļa asinsritē cauri placentai un ar mātes pienu ir niecīga. Certolizumaba pegols nesaistās ar cilvēka zīdaiņa Fc receptoru (FcRn). Cilvēka slēgta loka placentārās barjeras modelī *ex vivo* iegūtie dati liecina par zemu vai niecīgu pāreju uz augļa nodalījumu. Turklāt, FcRn mediētas transcitozes eksperimentos šūnās, kurās transfektēts cilvēka FcRn, uzrādīja nenožīmīgu pānesi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Preklīniskos pētījumos netika konstatēta mutagēna vai klastogēna ietekme. Kancerogenitātes pētījumi ar certolizumaba pegolu nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija acetāts
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Skatīt arī 6.4. apakšpunktu par uzglabāšanu istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā kastītē. Sargāt no gaismas.

Pildspalvveida pilnšļirces var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu periodu, ne ilgāk par 10 dienām, pasargājot no gaismas. Šī perioda beigās pildspalvveida pilnšļirces **ir jāizlieto vai jāizmet.**

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Viena ml pildspalvveida pilnšļirce (AutoClicks), kas satur pilnšļirci (I tipa stikls) ar virzuli (brombutila gumija), satur 200 mg certolizumaba pegola vienā ml. Adata aizsargierīce ir no stirola butadiēna gumijas, kas satur dabīgā lateksa gumijas atvasinājumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Iepakojums ar 2 pildspalvveida pilnšļircēm un 2 spirta tamponiem, vairāku devu iepakojums, kas satur 6 (3 iepakojumi pa 2) pildspalvveida pilnšļirces un 6 (3 iepakojumi pa 2) spirta tamponus, vairāku devu iepakojums, kas satur 10 (5 iepakojumi pa 2) pildspalvveida pilnšļirces un 10 (5 iepakojumi pa 2) spirta tamponus.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par rīkošanos

Plašāka informācija par Cimzia pildspalvveida pilnšļirces sagatavošanu un lietošanu sniegta lietošanas instrukcijā.

Šīs zāles paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brisele
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 1. oktobris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 16. maijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtīdžā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs devu sadalītāja kārtīdžs satur 200 mg certolizumaba pegola (*certolizumab pegol*) vienā ml.

Certolizumaba pegols ir rekombinants, humanizēts antivielas Fab' fragments pret audzēju nekrozes faktoru alfa (*tumor necrosis factor alpha*, TNFα), kas izstrādāts *Escherichia coli* un pēc tam konjugēts ar polietilēnglikolu (PEG).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz dzeltens šķīdums. Šķīduma pH ir aptuveni 4,7.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Cimzia lietošana kombinācijā ar metotreksātu (MTX) ir indicēta:

- vidēji smaga vai smaga aktīva reimatoīdā artrīta (RA) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, ja reakcija uz slimību modificējošām pretreimatisma zālēm (SMPRZ), tai skaitā MTX, nav bijusi adekvāta. Cimzia var lietot monoterapijā gadījumā, ja pacientam ir MTX nepanesība vai terapijas turpināšana ar MTX nav piemērota;
- smaga, aktīva un progresējoša RA ārstēšanai pieaugušajiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar MTX vai citām SMPRZ.

Pierādīts, ka Cimzia lietošana kombinācijā ar MTX mazina locītavu bojājuma progresēšanu, kas tiek pierādīts rentgenoloģiskos izmeklējumos, kā arī uzlabo locītavu fizioloģiskās funkcijas.

Aksiāls spondilartrīts

Cimzia ir indicēta smaga aktīva aksiāla spondilartrīta ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem, ietverot šādas indikācijas.

Ankilozējošais spondilīts (AS) (zināms arī kā aksiāls spondilartrīts ar radiogrāfisku apstiprinājumu)

Pieaugušajiem ar smagu aktīvu ankilozējošo spondilītu, ja šiem pacientiem bijusi nepietiekoša atbildes reakcija vai nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (NPL) nepanesība.

Aksiāls spondilartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma (zināms arī kā aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma)

Pieaugušajiem ar smagu aktīvu aksiālu spondilartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma, bet ar objektīvām iekaisuma pazīmēm – ar paaugstinātu C-reaktīvā olbaltuma (CRO) līmeni un/vai magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI) atradi, ja šiem pacientiem bijusi nepietiekoša atbildes reakcija uz NPL vai to nepanesība.

Psoriātisks artrīts

Cimzia lietošana kombinācijā ar MTX ir indicēta aktīva psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz ārstēšanu ar iepriekš izmantotajiem SMPRZ ir bijusi nepietiekama.

Cimzia var lietot monoterapijā gadījumā, ja pacientam ir metotreksāta nepanesība vai terapijas turpināšana ar metotreksātu nav piemērota.

Perēkļveida psoriāze

Cimzia ir indicēta vidēji smagas līdz smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšanai pieaugušajiem, kuri ir sistēmiskas terapijas kandidāti.

Papildu informāciju par terapeitisko iedarbību skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāsāk un jāuzrauga ārstiem speciālistiem, kuriem ir pieredze tādu slimību diagnostikā un ārstēšanā, kuru gadījumā ir indicēta Cimzia. Pacienti jāizsniedz īpaša Pacienta atgādinājuma kartīte.

Devas

Reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts, aksiāls spondilartīts, perēkļveida psoriāze

Piesātinājošā deva

Ieteicamā Cimzia sākuma deva pieaugušiem pacientiem ir 400 mg (ievadot kā 2 injekcijas zemādā, katra pa 200 mg) 0, 2. un 4. nedēļā. Pacienti ar reimatoīdo artrītu un psoriātisku artrītu MTX lietošana jāturpina Cimzia terapijas laikā, ja tas ir piemērots.

Uzturošā deva

Reimatoīdais artrīts

Pēc sākuma devas ieteicamā Cimzia uzturošā deva pieaugušajiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu ir 200 mg ik pēc divām nedēļām. Kad tiek panākta klīniskā atbildes reakcija, var apsvērt alternatīvu 400 mg uzturošā devas lietošanu ik pēc četrām nedēļām. MTX lietošana jāturpina Cimzia terapijas laikā, ja tas ir piemērots.

Aksiāls spondilartīts

Pēc sākuma devas ieteicamā Cimzia uzturošā deva pieaugušajiem pacientiem ar aksiālu spondilartītu ir 200 mg ik pēc divām nedēļām vai 400 mg ik pēc četrām nedēļām. Pēc vismaz 1 gada ārstēšanas ar Cimzia pacientiem ar ilgstošu remisiju var apsvērt samazinātu 200 mg uzturošo devu ik pēc 4 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Psoriātisks artrīts

Pēc sākuma devas ieteicamā Cimzia uzturošā deva pieaugušajiem pacientiem ar psoriātisku artrītu ir 200 mg ik pēc divām nedēļām. Kad tiek panākta klīniskā atbildes reakcija, var apsvērt alternatīvu 400 mg uzturošā devas lietošanu ik pēc četrām nedēļām. MTX lietošana jāturpina Cimzia terapijas laikā, ja tas ir piemērots.

Attiecībā uz iepriekš minētajām indikācijām pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 nedēļu laikā kopš ārstēšanas sākuma. Ja pacientiem pirmo 12 nedēļu laikā kopš ārstēšanas uzsākšanas nav novērota terapeitiska uzlabošanās, turpmākā terapija rūpīgi jāpārskata no jauna.

Perēkļveida psoriāze

Pēc sākuma devas Cimzia uzturošā deva pieaugušiem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi ir 200 mg ik pēc 2 nedēļām. Var apsvērt 400 mg devas lietošanu pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pieejamie dati par pieaugušiem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 16 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Rūpīgi jāapsver terapijas turpināšana pacientiem, kuriem nav terapeitiskas uzlabošanās pirmo 16 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Dažiem pacientiem, kam sākotnēji ir bijusi daļēja atbildes reakcija, vēlāk var panākt uzlabojumu, turpinot ārstēšanu ilgāk par 16 nedēļām.

Izlaistā deva

Pacientiem, kuri aizmirsuši ievadīt sev devu, iesakiet ievadīt nākamo Cimzia devu tiklīdz to atceras. Tad turpināt nākamās injekcijas, kā norādīts instrukcijā.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija (<18 gadu vecumu)

Cimzia drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Gados vecāki pacienti (≥65 gadu vecumu)

Devas pielāgošana nav nepieciešama. Populāciju farmakokinētikas pētījumos vecuma ietekme nav konstatēta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru un aknu darbības traucējumi

Cimzia lietošana šīm pacientu grupām nav pētīta. Ieteicamās devas nav noteiktas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Visu devu sadalītāja kārtidža saturu (1 ml) drīkst ievadīt tikai izmantojot subkutānai injekcijai paredzētu elektromehānisko injekcijas ierīci Ava. Piemērotas vietas injicēšanai ir augšstilbs vai vēders.

Cimzia šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtidžā ir paredzēts vienreizējai lietošanai, izmantojot elektromehānisko injekcijas ierīci Ava. Pēc attiecīgas injekcijas tehnikas apmācības, kā arī, ja ārsts uzskata to par vajadzīgu un tas ir nepieciešams ārstēšanas turpināšanai, pacients drīkst izdarīt injekcijas sev pats, izmantojot elektromehānisko injekcijas ierīci Ava ar vienreizējas lietošanas devu sadalītāja kārtidžu. Ārstam ir jāpārrunā ar pacientu par vispiemērotāko injekciju iepakojuma veidu.

Ava injekcijas ierīces sākotnējā versija neatbalsta 400 mg uzturošā devas ievadīšanu ik pēc 2 nedēļām (perēkļveida psoriāze) vai samazinātas 200 mg uzturošā devas ievadīšanu ik pēc 4 nedēļām (aksiāls spondilartrīts); pacientiem, kas saņem šīs uzturošā devas, ārstam ieteicams izmantot Ava injekcijas ierīces versiju Ava Connect vai citas zāļu formas.

Ievadīšanai jāievēro lietošanas norādījumi, kas sniegti lietošanas instrukcijas beigās, kā arī elektromehāniskās injekcijas ierīces Ava lietošanas pamācībā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva tuberkuloze vai cita veida smaga infekcija, piemēram, sepse vai oportūnistiskas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja (III/IV klase pēc NYHA klasifikācijas) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Pacienti rūpīgi jāuzrauga, lai konstatētu infekcijas, tai skaitā tuberkulozes, pazīmes un simptomus pirms Cimzia terapijas, tās laikā un pēc tās beigām. Tā kā certolizumaba pegols no organisma var tikt pilnīgi izvadīts 5 mēnešu laikā, visā šajā periodā jāturpina pacienta novērošana (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Terapiju ar Cimzia nedrīkst sākt pacientiem ar klīniski nozīmīgu aktīvu infekciju, arī hronisku vai lokalizētu infekciju, līdz brīdim, kamēr infekcija tiek kontrolēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem rodas jauna infekcija Cimzia terapijas laikā, rūpīgi jānovēro. Ja pacientam rodas jauna smaga infekcija, Cimzia ievadīšana jāpārtrauc līdz brīdim, kad infekcija tiek kontrolēta. Ārstiem jāievēro piesardzība, apsverot Cimzia lietošanu pacientiem ar atkārtotu vai oportūnistisku infekciju anamnēzē vai medicīnisko stāvokli, kas pacientiem var veicināt infekcijas rašanos, tai skaitā vienlaicīga imūnsupresīvo līdzekļu lietošana.

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu, slimības un vienlaicīgi lietoto zāļu dēļ, infekcija var neizpausties ar tipiskiem simptomiem, tai skaitā drudzi. Tādēļ ļoti būtiska ir agra jebkādas infekcijas noteikšana, īpaši agrīna smagas infekcijas atipisko klīnisko izpausmju atpazīšana, lai mazinātu diagnozes noteikšanas un terapijas sākšanas aizkavēšanos.

Pacientiem, kas saņēmuši Cimzia, ziņots par smagām infekcijām, tai skaitā sepsi un tuberkulozi (tai skaitā miliāru, diseminētu un ekstrapulmonālu tuberkulozi), kā arī oportūnistiskām infekcijām (piemēram, histoplazmozi, nokardiju, kandidozi). Daži no šiem gadījumiem bijuši letāli.

Tuberkuloze

Pirms Cimzia terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jānovērtē aktīvas vai neaktīvas (latentas) tuberkulozes infekcijas iespēja. Šajā vērtējumā jāiekļauj detalizēta medicīniskā anamnēze pacientiem, kuriem bijusi tuberkuloze, kas iepriekš saskārušies ar pacientiem ar aktīvu tuberkulozi, kā arī pacientiem, kam iepriekš un/vai pašlaik tiek veikta imūnsupresīva terapija. Visiem pacientiem jāveic piemēroti skrīningizmeklējumi, piemēram, tuberkulīna ādas raudze un krūšu kurvja rentgenizmeklējums (var būt piemērojamas vietējās vadlīnijas). Šo izmeklējumu veikšanu ieteicams reģistrēt Pacienta atgādinājuma kartītē. Ārstiem tiek atgādināts par viltus negatīvas tuberkulīna ādas raudzes rezultātu risku, īpaši pacientiem ar smagu slimību vai imūnās sistēmas nomākumu.

Ja tiek diagnosticēta aktīva tuberkuloze pirms terapijas vai tās laikā, ārstēšanu ar Cimzia nedrīkst uzsākt un tā jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja ir aizdomas par neaktīvu („latento”) tuberkulozi, jākonsultējas ar ārstu, kuram ir pieredze tuberkulozes ārstēšanā. Visos tālāk aprakstītajos gadījumos ļoti rūpīgi jāapsver Cimzia terapijas ieguvuma/riska attiecība.

Ja tiek diagnosticēta latentā tuberkuloze, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Cimzia atbilstoši vietējiem ieteikumiem jāuzsāk piemērota prettuberkulozes terapija. Prettuberkulozes terapijas lietošana pirms Cimzia uzsākšanas jāapsver arī pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, kuriem atbilstošs ārstēšanas kurss nav apstiprināts, un pacientiem, kuriem ir nozīmīgi tuberkulozes riska faktori, neraugoties uz negatīviem latentas tuberkulozes izmeklēšanas rezultātiem. Ja iespējama latentā tuberkulozes infekcija, pirms Cimzia terapijas uzsākšanas, neraugoties uz BCG vakcinēšanu, jāapsver tuberkulozes skrīninga bioloģisko raudžu pielietošana.

Neskatoties uz iepriekšēju vai vienlaicīgu profilaktisku tuberkulozes ārstēšanu, pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, tai skaitā Cimzia, novēroja aktīvas tuberkulozes gadījumus. Dažiem

pacienti, kuriem iepriekš bija sekmīgi ārstēta aktīva tuberkuloze, ārstēšanas laikā ar Cimzia tuberkuloze atkārtojās.

Pacients jāinformē, ka, ja ārstēšanas laikā ar Cimzia vai pēc tās rodas pazīmes/simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, novājēšana/ķermeņa masas zudums, nedaudz paaugstināta ķermeņa temperatūra, apātiskums), kas liecina par tuberkulozes infekciju, viņam ir jāmeklē medicīniska palīdzība.

Vīrusa hepatīta B (BHV) reaktivizēšanās

Pacientiem, kas lietojuši TNF antagonistu, tai skaitā certolizumaba pegolu, un ir hroniski B hepatīta vīrusa nēsātāji (t.i., pozitīva reakcija virsmas antigēna testā), radusies B hepatīta reaktivizēšanās. Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls galarezultāts.

Pirms ārstēšanas ar Cimzia pacienti jāpārbauda attiecībā uz B hepatīta infekciju. Pacientiem, kuriem bijuši pozitīvi B hepatīta infekcijas testa rezultāti, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu.

BHV nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar Cimzia, visā terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc tās pabeigšanas rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas BHV infekcijas pazīmes un simptomi. Adekvāti dati par BHV nēsātāju ārstēšanu ar pretvīrusu terapiju kopā ar TNF antagonista terapiju, lai novērstu BHV reaktivizēšanos, nav pieejami. Pacientiem, kuriem BHV reaktivizējas, Cimzia lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu balstterapiju.

Ļaundabīgas un limfoproliferatīvas slimības

Iespējamā TNF antagonistu terapijas nozīme ļaundabīgu slimību izcelsmē nav zināma. Apsverot TNF antagonistu terapiju pacientiem ar ļaundabīgu slimību anamnēzē vai terapijas turpināšanu pacientiem, kam radusies ļaundabīga slimība, jāievēro piesardzība.

Atbilstoši patreizējām zināšanām, pacientiem, kas ārstēti ar TNF antagonistiem, nevar izslēgt limfomas, leikozes vai citu ļaundabīgu procesu attīstības iespējamo risku.

Cimzia un citu TNF antagonistu klīniskos pētījumos pacientiem, kas lietoja TNF antagonistus, novēroja vairāk limfomas un citu ļaundabīgu slimību gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem, kas lietoja placebo (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par leikozes gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar TNF antagonistiem. Pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kam ir ilgstoša, augstas aktivitātes iekaisuma slimība, kas apgrūtina šī riska izvērtēšanu, pastāv paaugstināts limfomas un leikozes rašanās risks.

Pētījumi, kuros piedalītos pacienti ar ļaundabīgu slimību anamnēzē vai kuros pacientiem, kam Cimzia lietošanas laikā radusies ļaundabīga slimība, tiktu turpināta terapija, nav veikti.

Ādas vēži

Pacientiem, kurus ārstēja ar TNF antagonistiem, tai skaitā certolizumaba pegolu, ziņots par melanomu un Merkela šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicama periodiska ādas pārbaude, īpaši pacientiem ar ādas vēža riska faktoriem.

Ļaundabīgi jaunveidojumi pediatrijā

Pēcreģistrācijas laikā bērniem, pusaudžiem un jauniem cilvēkiem (līdz 22 gadu vecumam), kurus ārstēja ar TNF antagonistiem (terapijas uzsākšana ≤18 gadu vecuma) ir ziņots par ļaundabīgiem jaunveidojumiem, dažiem letāliem. Apmēram puse no šiem gadījumiem bija limfomas. Citi gadījumi ietvēra dažādus ļaundabīgos jaunveidojumus, ieskaitot retus ļaundabīgus jaunveidojumus, parasti saistītus ar imūnsupresiju. Ļaundabīgu jaunveidojumu attīstības risku bērniem un pusaudžiem, kurus ārstē ar TNF antagonistiem, izslēgt nevar.

Pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par reti hepatolienālas T-šūnu limfomas (*hepatosplenic T-cell lymphoma*, HSTCL) gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar TNF antagonistiem. Šim reti sastopamajam T-šūnu limfomas veidam ir ļoti agresīva slimības gaita, un tā parasti beidzas letāli. Lielākā daļa no šiem ar TNF antagonistu lietošanu saistītiem gadījumiem atklāti pusaudžiem un

jauniem pieaugušiem vīriešiem ar Krona slimību vai čūlaino kolītu. Gandrīz visi no šiem pacientiem pirms vai slimības diagnozes noteikšanas laikā vienlaikus ar TNF antagonistiem saņēma imūnsupresantus azatioprīnu un/vai 6-merkaptopurīnu. Pacientiem, kas ārstēti ar Cimzia, nevar izslēgt hepatolienālas T-šūnu limfomas risku.

Hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS)

Klīniskās izpētes pētījumā, novērtējot cita TNF antagonista (infliximab) lietošanu pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), tika ziņots par biežākiem ļaundabīgiem audzējiem galvenokārt plaušās, galvā un kaklā pacientiem, kas ārstēti ar infliximab, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Visi pacienti iepriekš bijuši intensīvi smēķētāji. Tādēļ jāievēro piesardzība, nozīmējot jebkādas TNF antagonistus HOPS pacientiem, kā arī pacientiem, kam intensīvās smēķēšanas dēļ ir paaugstināts ļaundabīgu audzēju risks.

Sastrēguma sirds mazspēja

Cimzia lietošana ir kontrindicēta vidēji smagas vai smagas sirds mazspējas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Cita TNF antagonista klīniskā pētījumā novērota sastrēguma sirds mazspējas pasliktināšanās un palielināta sastrēguma sirds mazspējas izraisīta mirstība. Par sastrēguma sirds mazspēju ziņots arī reimatoīdā artrīta pacientiem, kas lietojuši Cimzia. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II klase pēc NYHA klasifikācijas) Cimzia jālieto piesardzīgi. Pacientiem, kam sastrēguma sirds mazspēja rodas no jauna vai pasliktinās sirds mazspējas simptomi, Cimzia lietošana jāpārtrauc.

Hematoloģiskās reakcijas

Ziņojumi par pancitopēniju, tai skaitā aplastisko anēmiju, TNF antagonistu terapijas laikā saņemti reti. Cimzia lietošanas laikā ziņots par asins un limfātiskās sistēmas blakusparādībām, tai skaitā medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, leukopēniju, pancitopēniju, trombocitopēniju) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visiem pacientiem jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja Cimzia lietošanas laikā rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par asins patoloģiju vai infekciju (piemēram, pastāvīgs drudzis, asinsizplūdumi, asiņošana, bālums). Pacientiem, kuriem apstiprināta nozīmīga hematoloģiska patoloģija, jāapsver Cimzia terapijas pārtraukšana.

Neiroloģiskas komplikācijas

TNF antagonistu lietošana bija saistīta ar retiemi demielinizējošas slimības, tai skaitā multiplās sklerozes, klīnisko simptomu un/vai radiogrāfisko izpausmju paasinājuma vai jauniem gadījumiem. Pirms Cimzia terapijas uzsākšanas rūpīgi jāapsver ārstēšanas ar TNF antagonistiem risks un ieguvums pacientiem ar jau esošu vai nesen sākušos demielinizējošu slimību. Pacientiem, kas lietojuši Cimzia, retos gadījumos ziņots par neiroloģiskiem traucējumiem, tai skaitā krampjiem, neirītu un perifēru neiropātiju.

Paaugstināta jutība

Pēc Cimzia ievadīšanas retos gadījumos ir ziņots par smagām paaugstinātas jutības reakcijām. Dažas no šīm reakcijām parādījās pēc pirmās Cimzia lietošanas. Ja rodas smaga reakcija, Cimzia lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša terapija.

Dati par Cimzia lietošanu pacientiem, kam ir bijusi smaga paaugstinātas jutības reakcija pret citu TNF antagonistu, ir ierobežoti; šiem pacientiem jāievēro piesardzība.

Jutība pret lateksu

Cimzia devu sadalītāja kārtidža adatas aizsargierīce noņemamā uzgaļa iekšpusē satur dabīgā lateksa gumijas atvasinājumu (skatīt 6.5. apakšpunktu). Saskare ar dabīgā lateksa gumiju var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas personām, kuras ir jutīgas pret lateksu. Līdz šim Cimzia devu sadalītāja kārtidža adatas aizsargierīces noņemamā uzgalī lateksa proteīns ar antigēna īpašībām nav konstatēts. Tomēr, pret lateksu jutīgiem indivīdiem nevar pilnībā izslēgt iespējamo paaugstinātas jutības reakciju rašanās risku.

Imūnsupresija

Tā kā audzēju nekrozes faktors (TNF) mediē iekaisumu un modulē šūnu imūnās atbildes reakcijas, pastāv iespēja, ka TNF antagonisti, arī Cimzia, nomāc imūno sistēmu, ietekmējot pacienta aizsardzību pret infekcijām un ļaundabīgām slimībām.

Autoimunitāte

Terapija ar Cimzia var izraisīt antinukleāro antivielu (ANA) un, retāk, sarkanajai vilkēdei līdzīga sindroma rašanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ilgtermiņa Cimzia terapijas ietekme uz autoimūno slimību rašanos nav zināma. Ja pacientam pēc terapijas ar Cimzia rodas simptomi, kas liecina par sarkanajai vilkēdei līdzīgu sindromu, terapija jāpārtrauc. Cimzia lietošana pacientiem ar sarkano vilkēdi nav īpaši pētīta (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vakcinēšana

Pacientus, kuri ārstēti ar Cimzia, var vakcinēt, izņemot vakcinēšanu ar dzīvām vakcīnām. Dati par atbildes reakciju uz vakcinēšanu ar dzīvām vakcīnām vai sekundāru inficēšanos pēc dzīvas vakcīnas ievadīšanas pacientiem, kuri saņem Cimzia, nav pieejami. Dzīvas vakcīnas nedrīkst ievadīt vienlaikus ar Cimzia.

Placebo kontrolētā klīniskā pētījumā pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kas saņēma pneimokoku polisaharīdu vakcīnu un gripas vakcīnu vienlaicīgi ar Cimzia, tika novērota līdzīga atbildes reakcija Cimzia un placebo terapijas grupās. Pacientiem, kuri lietoja Cimzia vienlaikus ar metotreksātu, bija samazināta humorālā atbildes reakcija, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai Cimzia. Šī novērojuma klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Lietošana vienlaikus ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem

Klīniskos pētījumos ziņots par smagām infekcijām un neitropēniju, lietojot anakinru (interleikīna-1 antagonistu) vai abataceptu (CD28 modulatoru) vienlaikus ar citu TNF antagonistu - etanerceptu, turklāt, netika panākta papildus labvēlīga iedarbība, salīdzinot ar TNF antagonista monoterapiju. Ņemot vērā blakusparādību, kas radušās pēc citu TNF antagonistu lietošanas kombinācijā ar abataceptu vai anakinru, raksturu, līdzīgas toksiskas reakcijas var rasties, kombinējot anakinras vai abatacepta terapiju ar citiem TNF antagonistiem. Tādēļ certolizumaba pegola lietošana kombinācijā ar anakinru vai abataceptu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kirurģija

Pieredze par ķirurģisko manipulāciju drošumu pacientiem, kas ārstēti ar Cimzia, ir ierobežota. Ja plānotas ķirurģiskas manipulācijas jāpievērš uzmanība tam, ka certolizumaba pegolam ir 14 dienu ilgs eliminācijas pusperiods. Pacienti, kuriem nepieciešamas ķirurģiskas manipulācijas Cimzia lietošanas laikā, rūpīgi jānovēro saistībā ar infekciju un, ja nepieciešams, jāpiemēro attiecīgie pasākumi.

Aktivētā parciālā tromboplastīna laika (APTL) izmeklējumi

Pacientiem, kas lietojuši Cimzia, ir konstatēta ietekme uz dažām asinsreces izmeklēšanas metodēm. Cimzia var izraisīt kļūdaini paaugstinātu APTL izmeklējuma rezultātu pacientiem bez asinsreces patoloģijas. Šāda ietekme novērota uz *Diagnostic Stago* PTT-sarkanās vilkēdes antikoagulanta (*PTT-Lupus Anticoagulant – LA*) testu un standarta mērķa aktivētā parciālā tromboplastīna laika (*Standard Target Activated Partial Thromboplastin time – STA-PTT*) automatizētiem izmeklējumiem, kā arī *Instrumentation Laboratories* HemosIL APTT-SP šķidro un HemosIL liofilizēta silīcija dioksīda testiem. Ietekme var būt arī uz citām APTL izmeklēšanas metodēm. Pierādījumu, ka Cimzia terapija ietekmē asinsreci *in vivo*, nav. Pēc Cimzia ievadīšanas normai neatbilstoši pacientu asinsreces izmeklējumu rezultāti jāinterpretē ļoti uzmanīgi. Ietekme uz trombīna laika (TT) un protrombīna laika (PT) izmeklējumiem nav novērota.

Gados vecāki pacienti

Klīniskajos pētījumos novērota acīmredzami augstāka infekcijas sastopamība ≥ 65 gadus veciem cilvēkiem, salīdzinājumā ar jaunākiem cilvēkiem, kaut arī pieredze ir ierobežota. Ārstējot gados vecākus pacientus, jāievēro piesardzība un īpaša uzmanība jāpievērš infekcijas gadījumiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vienlaicīga terapija ar metotreksātu, kortikosteroīdiem, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) un pretsāpju līdzekļiem neietekmēja certolizumaba pegola farmakokinētiku.

Certolizumaba pegola lietošana kopā ar anakinru vai abataceptu (skatīt 4.4. apakšpunktu) nav ieteicama.

Cimzia lietošanai vienlaicīgi ar metotreksātu nebija nozīmīgas ietekmes uz metotreksāta farmakokinētiku. Pētījumu savstarpējā salīdzinājumā certolizumaba pegola farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas tām īpašībām, kādas pirms tam bija novērotas pētījumos, kuros piedalījās veseli cilvēki.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver piemērotas kontracepcijas lietošana. Sievietēm, kuras plāno grūtniecību, jānovērtē klīniskā nepieciešamība turpināt ārstēšanu ar Cimzia. Ja tiek pieņemts lēmums pirms grūtniecības iestāšanās izvadīt Cimzia no organisma, tad kontracepcija ir jāturpina lietot 5 mēnešus pēc Cimzia pēdējās devas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par cilvēkiem

Liels datu apjoms (vairāk nekā 1500 Cimzia iedarbībai pirmajā trimestrī pakļauto grūtniecību) no prospektīvi ziņotām grūtniecībām ar zināmu iznākumu neliecina par malformācijām vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Notiek nepārtraukta datu vākšana, ziņojot par farmakovigilances gadījumiem un uzturot grūtniecības reģistru.

Grūtniecības reģistrā (OTIS pētījums) lielu iedzimtu defektu īpatsvars dzīvi dzimušiem bērniem bija 15/132 (11,4 %) sievietēm, kuras vismaz pirmajā trimestrī tika ārstētas ar Cimzia, un 8/126 (6,3 %) sievietēm, kurām bija norādītas tās pašas norādītās slimības, bet kuras netika ārstētas ar Cimzia (relatīvais risks 1,85; 95 % TI no 0,74 līdz 4,60). Līdzīga saistība tika novērota, kad sievietes, kuras tika ārstētas ar Cimzia, salīdzināja ar sievietēm, kurām nebija slimību, kas atbilst apstiprinātajām Cimzia indikācijām (proporcija 10/126 [7,9 %] un relatīvais risks 1,65; 95 % TI no 0,75 līdz 3,64). Nozīmīgu vai nelielu defektu modelis netika atklāts.

Izteiktu atšķirību starp Cimzia terapijas grupu un abām salīdzinājuma grupām nebija attiecībā uz spontāniem abortiem, nopietnām vai oportūnistiskām infekcijām, hospitalizāciju, nevēlamām vakcīnas blakusparādībām bērniem, kuri tika novēroti līdz 5 gadu vecumam. Cimzia grupā netika ziņots par nedzīvi dzimušiem bērniem vai grūtniecības pārtraukšanu, savukārt, sieviešu grupā, kurām nebija slimības, tika ziņots par 2 nedzīvi dzimušiem bērniem un 3 grūtniecības pārtraukšanas gadījumiem. Datu interpretāciju var ietekmēt pētījuma metodoloģiskie ierobežojumi, tai skaitā neliels izlases kopas lielums un nerandomizēts dizains.

Klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 21 sieviete, kura grūtniecības laikā saņēma Cimzia, certolizumaba pegola koncentrācija plazmā bija koncentrācijas, kas novērota pieaugušām pacientēm, kas nav grūtnieces, robežās (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Klīniskajā pētījumā 16 sievietes tika ārstētas ar certolizumaba pegolu (200 mg ik pēc 2 nedēļām vai 400 mg ik pēc 4 nedēļām) grūtniecības laikā. Certolizumaba pegola koncentrācija plazmā, kas dzimšanas laikā tika noteikta 14 zīdaiņiem, 13 paraugos bija zem kvantitatīvās noteikšanas robežas (BLQ – *Below the Limit of Quantification*); vienā paraugā koncentrācija bija 0,042 µg/ml ar zīdaiņa/mātes plazmas attiecību dzimšanas laikā 0,09 %. 4. un 8. nedēļā koncentrācija visiem zīdaiņiem bija BLQ. Nav zināma certolizumaba pegola mazu devu klīniskā nozīme zīdaiņiem. Pirms dzīvu vai dzīvu novājinātu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnu) ievadīšanas ir ieteicams nogaidīt vismaz 5 mēnešus pēc Cimzia pēdējās ievadīšanas mātei grūtniecības laikā, ja vien ieguvums no

vakcinācijas nepārprotami neatsver dzīvas vai dzīvas novājinātas vakcīnas ievadīšanas teorētisko risku bērnam.

Dati par dzīvniekiem

Pētījumi ar dzīvniekiem, kuros izmantots grauzēju anti-žurku TNF α , neliecināja par auglības traucējumiem vai kaitējumu auglim. Taču, lai novērtētu reproduktīvo toksicitāti cilvēkam, tie nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā Cimzia inhibē TNF α , tā lietošana grūtniecības laikā var ietekmēt normālu jaundzimušā imūno atbildes reakciju.

Neklīniskie pētījumi norāda, ka certolizumaba pegola homoloģisks Fab-fragments (kas nesatur Fc reģionu) nelielā vai niecīgā daudzumā šķērso placentāro barjeru (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Cimzia lietošanu grūtniecības laikā var apsvērt, tikai ja tas ir klīniski nepieciešams. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Barošana ar krūti

Cimzia var lietot barošanas ar krūti laikā.

Klīniskajā pētījumā, kurā bija iesaistītas 17 ar Cimzia ārstētas sievietes, kuras baroja bērnu ar krūti, certolizumaba pegola nokļūšana no plazmas krūts pienā tika novērota minimāli. Certolizumaba pegola devas, kas sasniedz zīdaini 24 stundu periodā, bija diapazonā no 0,04% līdz 0,30% no mātes devas. Turklāt, tā kā certolizumaba pegols ir olbaltumviela, kas pēc perorālas lietošanas noārdās kuņģa-zarnu traktā, prognozētā absolūtā biopieejamība ar krūti barotam zīdainim ir ļoti zema.

Fertilitāte

Grauzēju tēviņiem novērota ietekme uz spermatozoīdu kustīguma rādītājiem un spermatozoīdu skaita samazināšanās tendence, taču bez acīmredzamas ietekmes uz auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Klīniskā pētījumā, lai novērtētu certolizumaba pegola ietekmi uz spermas kvalitātes parametriem, tika randomizēti 20 veseli vīrieši, kas saņēma vienu certolizumaba pegolu 400 mg devu subkutāni vai placebo. 14 nedēļu ilgā novērošanas periodā certolizumaba pegola ietekme uz spermas kvalitātes parametriem salīdzinājumā ar placebo netika konstatēta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Cimzia var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšana ar Cimzia var izraisīt reiboni (tai skaitā vertigo, redzes traucējumus un nogurumu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Reimatoīdais artrīts

Cimzia tika pētīts kontrolētos un atklātos pētījumos 4049 pacientiem ar reimatoīdo artrītu līdz 92 mēnešiem ilgi.

Placebo kontrolētos pētījumos Cimzia lietojušiem pacientiem tā iedarbība bija apmēram 4 reizes ilgāka nekā placebo grupā. Šī iedarbības atšķirība skaidrojama galvenokārt ar faktu, ka placebo saņēmušiem pacientiem bija lielāka tendence no pētījuma izstāties agri. Bez tam RA-I un RA-II pētījumos pacientiem, kas nereaģēja uz terapiju, 16. nedēļā bija noteikti jāpārtrauc dalība pētījumā, un vairums šo pacientu bija placebo lietotāji.

Klīniskos pētījumos nevēlamu blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 4,4% Cimzia lietojošo pacientu un 2,7% pacientu placebo grupā.

Nevēlamās blakusparādības biežāk bija orgānu sistēmu klasēs „Infekcijas un infestācijas”, par kurām ziņots 14,4% pacientu Cimzia terapijas grupā un 8,0% pacientu placebo grupā, „Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā”, par kurām ziņots 8,8% pacientu Cimzia terapijas grupā un 7,4% pacientu placebo grupā, un „Ādas un zemādas audu bojājumi”, par kurām ziņots 7,0% pacientu Cimzia terapijas grupā un 2,4% pacientu placebo grupā.

Aksiāls spondilartrīts

Sākotnēji Cimzia tika pētīta 325 pacientiem ar aktīvu aksiālu spondilartrītu (ieskaitot ankilozējošu spondilītu un aksiālu spondilartrītu bez radiogrāfiska apstiprinājuma) līdz pat 4 gadus ilgā AS001 klīniskā pētījumā, ietverot 24 nedēļu placebo kontrolēto fāzi, kam sekoja 24 nedēļu aklās devas periods un 156 nedēļu ilgs atklātas ārstēšanas periods. Vēlāk Cimzia tika pētīta 317 pacientiem ar aksiālu spondilartrītu bez radiogrāfiska apstiprinājuma placebo kontrolētā 52 nedēļu ilgā pētījumā (AS0006). Cimzia tika pētīta arī pacientiem ar aksiālu spondilartrītu (ieskaitot ankilozējošo spondilītu un aksiālo spondilartrītu bez radiogrāfiska apstiprinājuma) klīniskā pētījumā līdz 96 nedēļām, kas ietvēra 48 nedēļu ilgu, atklātu iekļaušanas fāzi (N=736), kam sekoja 48 nedēļu ilga placebo kontrolēta fāze (N=313) pacientiem ar ilgstošu remisiju (C-OPTIMISE). Cimzia tika pētīta arī 96 nedēļu ilgā atklātā pētījumā 89 pacientiem ar aksiālu spondilartrītu, kuriem anamnēzē bija dokumentēti priekšējā uveīta uzliesmojumi. Visos 4 pētījumos drošuma profils šiem pacientiem bija līdzīgs drošuma profilam reimatoīdā artrīta gadījumā un atbilda iepriekšējai Cimzia lietošanas pieredzei.

Psoriātisks artrīts

Cimzia tika pētīta 409 pacientiem ar psoriātisku artrītu līdz pat 4 gadus ilgā PsA001 klīniskā pētījumā, ietverot 24 nedēļu placebo kontrolēto fāzi, kam sekoja 24 nedēļu aklās devas periods un 168 nedēļu ilgs atklātas ārstēšanas periods. Drošuma profils pacientiem ar psoriātisku artrītu, kas ārstēti ar Cimzia, bija līdzīgs drošuma profilam reimatoīdā artrīta gadījumā un atbilda iepriekšējai Cimzia lietošanas pieredzei.

Perēķļveida psoriāze

Kontrolētos atklātos līdz 3 gadiem ilgos pētījumos Cimzia tika pētīta 1112 pacientiem ar psoriāzi. III fāzes programmā sākotnējiem un uzturēšanas periodiem sekoja 96 nedēļu atklātas ārstēšanas periods (skatīt 5.1. apakšpunktu). Cimzia 400 mg ik pēc 2 nedēļām un Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām ilgtermiņa drošuma profils kopumā bija līdzīgs un atbilstošs iepriekšējai Cimzia lietošanas pieredzei.

Kontrolētos klīniskos pētījumos līdz 16. nedēļai pacientu daļa ar smagām nevēlamām blakusparādībām bija 3,5%, lietojot Cimzia, un 3,7%, lietojot placebo.

Kontrolētos klīniskos pētījumos to pacientu daļa, kas pārtrauca ārstēšanos nevēlamu blakusparādību dēļ, bija 1,5% pacientu, kas ārstēti ar Cimzia, un 1,4% pacientu, kas ārstēti ar placebo.

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju, par kurām tika ziņots līdz 16. nedēļai, bija šādas: infekcijas un infestācijas — tika ziņotas 6,1% pacientu, kas saņēma Cimzia, un 7% pacientu, kas saņēma placebo; vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā — tika ziņotas 4,1% pacientu, kas saņēma Cimzia, un 2,3% pacientu, kas saņēma placebo; ādas un zemādas audu bojājumi — tika ziņotas 3,5% pacientu, kas saņēma Cimzia, un 2,8% pacientu, kas saņēma placebo.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk 1. tabulā atbilstoši biežumam un orgānu sistēmas klasifikācijai ir uzskaitītas nevēlamās blakusparādības, galvenokārt balstoties uz placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem un pēcreģistrācijas gadījumiem, kas vismaz iespējami saistīti ar Cimzia. Biežuma grupas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Bieži	bakteriālas infekcijas (tai skaitā abscess), vīrusu infekcijas (tai skaitā <i>herpes zoster</i> vīrusa, papilomas vīrusa infekcija, gripa)
	Retāk	sepsis (tai skaitā daudzu orgānu mazspēja, septisks šoks), tuberkuloze (tai skaitā miliāra, diseminēta un ekstrapulmonāla tuberkuloze), sēnīšu infekcijas (tai skaitā oportūnistiska)
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Retāk	asins un limfātiskās sistēmas ļaundabīgie audzēji (tai skaitā limfoma un leikozis), parenhimatozo orgānu audzēji, nemelanomas ādas vēzis, pirmsvēža stāvokļi (tai skaitā leukoplakija mutes dobumā, melanocītiska dzimumzīme), labdabīgi audzēji un cistas (tai skaitā ādas papiloma)
	Reti	kuņģa-zarnu trakta audzējs, melanoma
	Nav zināmi	Merkela šūnu karcinoma*, Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	eozinofilo leukocītu traucējumi, leukopēnija (tai skaitā neutropēnija, limfopēnija)
	Retāk	anēmija, limfadenopātija, trombocitopēnija, trombocitoze
	Reti	pancitopēnija, splenomegālija, eritrocitoze, patoloģiska leukocītu morfoloģija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	vaskulīti, sarkanā vilkēde, paaugstināta jutība pret zālēm (tai skaitā anafilaktiskais šoks), alerģiskas reakcijas, pozitīvs autoantivielu izmeklējuma rezultāts
	Reti	angioneirotiskā tūska, sarkoidoze, seruma slimība, panikulīts (tai skaitā mezglainā eritēma), dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās**
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Reti	vairogdziedzera darbības traucējumi
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Retāk	elektrolītu līdzsvara traucējumi, dislipidēmija, ēstgribas traucējumi, ķermeņa masas pārmaiņas
	Reti	hemosideroze
Psihiskie traucējumi	Retāk	trauksme un garastāvokļa traucējumi (un ar tiem saistītie simptomi)
	Reti	pašnāvības mēģinājums, delīrijs, psihiski traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	galvassāpes (tai skaitā migrēna), jušanas traucējumi
	Retāk	perifēras neiropātijas, reibonis, trīce
	Reti	krampji, kraniālo nervu iekaisums, koordinācijas vai līdzsvara traucējumi
	Nav zināmi	multiplā skleroze*, <i>Guillain-Barre</i> sindroms*
Acu bojājumi	Retāk	redzes traucējumi (tai skaitā sliktāka redze), acu un plakstiņu iekaisums, asarošanas traucējumi
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	troksnis ausīs, reibonis
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	kardiomiopātija (tai skaitā sirds mazspēja), išēmiskas koronāro artēriju slimības, aritmija (tai skaitā ātriju fibrilācija), sirdsklauves
	Reti	perikardīts, atrioventrikulārā blokāde
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	hipertensija
	Retāk	asinsizplūdums vai asiņošana (jebkurā vietā), hiperkoagulācija (tai skaitā tromboflebīts, plaušu embolija), kolapss, tūska (tai skaitā perifēra, sejas), ekhimoze (tai skaitā hematoma, petēhijas)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
	Reti	cerebrovaskulāras komplikācijas, arterioskleroze, Reino fenomens, <i>livedo reticularis</i> , teleangiektāzija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Retāk	astma un ar to saistīti simptomi, izsvīdums pleirā un tā simptomi, nosprostoti elpceļi un to iekaisums, klepus
	Reti	intersticiāla plaušu slimība, pneimonīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	slikta dūša
	Retāk	ascīts, čūlu veidošanās kuņģa-zarnu traktā un perforācija, kuņģa-zarnu trakta iekaisums (jebkurā vietā), stomatīts, dispepsija, abdomināla distensija, mutes dobuma un rīkles sausums
	Reti	odinoģāģija, hiperkustīgums
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	hepatīts (tai skaitā paaugstināts aknu enzīmu līmenis)
	Retāk	hepatopātija (tai skaitā ciroze), holestāze, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs
	Reti	holelitiāze
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	izsitumi
	Retāk	alopēcija, psoriāzes slimības sākums vai pasliktināšanās (tai skaitā palmāri-plantāra pustulāra psoriāze) un tai līdzīgas slimības, dermatīts un ekzēma, sviedru dziedzeru slimības, čūlas uz ādas, fotosensitivitāte, pinnes, ādas krāsas pārmaiņas, sausa āda, naga un naga gultnes bojājumi
	Reti	ādas lobīšanās un zvīņošanās, bulozas dermatozes, matu tekstūras pārmaiņas, Stīvensa–Džonsona sindroms**, <i>daudzformu eritēma</i> **, lihenoidas reakcijas
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	muskuļu bojājumi, paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	nieru darbības traucējumi, asinis urīnā, urīnpūšļa un urīnizvadkanāla simptomi
	Reti	nefropātija (tai skaitā nefrīts)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	menstruālā cikla un dzemdes asiņošanas traucējumi (tai skaitā amenoreja), krūts slimības
	Reti	seksuālā disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	drudzis, sāpes (jebkurā vietā), astēnija, nieze (jebkurā vietā), reakcija ievadīšanas vietā
	Retāk	drebuļi, gripai līdzīga saslimšana, izmainīta temperatūras uztvere, svīšana naktī, pietvīkums
	Reti	fistula (jebkurā vietā)
Izmeklējumi	Retāk	paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, pagarināts koagulācijas laiks
	Reti	paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Retāk	ādas bojājumi, dzīšanas traucējumi

*Šie gadījumi bija saistīti ar TNF antagonistu klasi, bet sastopamība, lietojot certolizumaba pegolu nav zināma.

**Ir zināms, ka šie notikumi ir saistīti ar TNF antagonistu klasi.

Lietojot Cimzia citu indikāciju gadījumā, retāk novērotas šādas papildu nevēlamās blakusparādības: kuņģa un zarnu trakta stenoze un obstrukcija, vispārēja fiziskās veselības pasliktināšanās, spontānais aborts un azoospermija.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Jaunu infekcijas gadījumu biežums placebo kontrolētos reimatoīdā artrīta klīniskos pētījumos bija 1,03 gadījums uz pacientgadu visiem ar Cimzia ārstētiem pacientiem un 0,92 gadījumi uz pacientgadu ar placebo ārstētiem pacientiem. Infekcijas bija galvenokārt augšējo elpceļu infekcijas, urīnceļu infekcijas, dziļo elpceļu infekcijas un *herpes* vīrusa infekcijas (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Placebo kontrolētos reimatoīdā artrīta klīniskos pētījumos Cimzia terapijas grupās bija vairāk jaunu smagas infekcijas nevēlamo blakusparādību gadījumu (0,07 gadījumi uz pacientgadu; visas devas) nekā placebo grupās (0,02 gadījumi uz pacientgadu). Visbiežākās nopietnās infekcijas bija pneimonija, tuberkulozes infekcijas. Nopietnās infekcijas bija arī invazīvas oportūnistiskas infekcijas (piemēram, pneimocistoze, sēnīšu izraisīts ezofagīts, nokardioze un diseminēta *herpes zoster*). Pierādījumu par infekcijas riska paaugstināšanos, palielinoties zāļu iedarbības laikam, nav (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Jaunu infekcijas gadījumu sastopamības skaits placebo kontrolētos psoriāzes klīniskos pētījumos bija 1,37 uz pacientgadu visiem ar Cimzia ārstētiem pacientiem un 1,59 uz pacientgadu ar placebo ārstētiem pacientiem. Infekcijas galvenokārt ietvēra augšējo elpceļu infekcijas un vīrusu infekcijas (tai skaitā herpes infekcijas). Smagu infekcijas gadījumu sastopamība bija 0,02 uz pacientgadu ar Cimzia ārstētiem pacientiem. Netika ziņots par smagām infekcijām ar placebo ārstētiem pacientiem. Nav pierādījumu, ka infekciju risks palielinātos, turpinoties zāļu iedarbībai laika gaitā.

Ļaundabīgas un limfoproliferatīvas slimības

Cimzia RA klīniskos pētījumos 4049 terapiju saņēmušiem pacientiem, kas atbilda 9 277 pacientgadiem, novēroja 121 ļaundabīgas slimības gadījumus, tai skaitā 5 limfomas gadījumus, izņemot ādas nemelanomu. Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos Cimzia terapijas grupā limfomas biežums bija 0,05 gadījumi uz 100 pacientgadiem, melanomas biežums – 0,08 gadījumi uz 100 pacientgadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Viens limfomas gadījums tika novērots arī psoriātiska artrīta III fāzes klīniskajā pētījumā.

Izņemot nemelanomas ādas vēzi, tika novēroti 11 ļaundabīgu audzēju gadījumi, ietverot 1 limfomas gadījumu, pacientiem, kas lietoja Cimzia, psoriāzes klīniskajos pētījumos, kuros kopumā tika ārstēti 1112 pacienti, veidojot 2300 pacientgadus.

Autoimunitāte

Reimatoīdā artrīta pivotālos pētījumos dalībniekiem, kuriem pētījuma sākumā ANA izmeklējuma rezultāts bija negatīvs, pozitīvs ANA titrs radās 16,7% Cimzia terapijas grupas pacientu, salīdzinot ar 12,0% pētījuma dalībnieku placebo grupā. No pētījuma dalībniekiem, kuriem pētījuma sākumā bija negatīvas anti-dsDNA antivielas, pozitīvs anti-dsDNA antivielu titrs radās 2,2% Cimzia terapijas grupas pacientu, salīdzinot ar 1,0% pētījuma dalībnieku placebo grupā. Gan placebo kontrolētos, gan atklātos reimatoīdā artrīta novērošanas klīniskajos pētījumos retāk ziņots par vilkēdei līdzīga sindroma gadījumiem. Reti saņemti ziņojumi par citām imūnās sistēmas mediētām reakcijām; cēloniska sakarība ar Cimzia nav zināma. Ilgtermiņa Cimzia terapijas ietekme uz autoimūno slimību rašanos nav zināma.

Reakcijas ievadīšanas vietā

Placebo kontrolētos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos reakcijas ievadīšanas vietā, piemēram, eritēma, nieze, hematoma, sāpes, pietūkums vai zilumi radās 5,8% pacientu Cimzia grupā, salīdzinot ar 4,8% pacientu placebo grupā. Sāpes ievadīšanas vietā radās 1,5% pacientu, kas lietoja Cimzia, un nevienā gadījumā pacients nepārtrauca dalību pētījumā.

Kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās

Kreatīnfosfokināzes (KFK) līmeņa paaugstināšanos biežāk novēroja pacientiem ar axSpA, salīdzinot ar RA populāciju. Biežums bija augstāks abās pacientu grupās – gan pacientiem, kas saņēma placebo (attiecīgi 2,8%, salīdzinot ar 0,4% axSpA un RA populācijās), gan arī pacientiem, kas saņēma Cimzia (attiecīgi 4,7%, salīdzinot ar 0,8% axSpA un RA populācijās). KFK līmeņa paaugstināšanās axSpA

pētījumā galvenokārt bija viegla un vidēja, pārejoša un ar nezināmu klīnisko nozīmi, un nevienā gadījumā pacients nepārtrauca dalību pētījumā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos nav novērota devu ierobežojoša toksicitāte. Tikušas ievadītas vairākas devas līdz 800 mg subkutāni un 20 mg/kg devas intravenozi. Pārdozēšanas gadījumā ieteicams rūpīgi novērot pacientus, vai nerodas jebkādas nevēlamas blakusparādības vai ietekme un nekavējoties sākt atbilstošu simptomātisku terapiju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēju nekrozes faktora alfa (TNF α) inhibitori, ATĶ kods: L04AB05.

Darbības mehānisms

Cimzia ir augsta afinitāte pret cilvēka TNF α , un tās piesaistās ar disociācijas konstanti (KD) 90 pM. TNF α ir galvenais iekaisumu veicinošais citokīns ar centrālu nozīmi iekaisuma procesā. Cimzia selektīvi neitralizē TNF α (cilvēka TNF α inhibēšanai *in vitro* L929 grauzēju fibrosarkomas citotoksicitātes testā IC90 ir 4 ng/ml), bet tas nespēj neitralizēt α limfotoksīnu (TNF β).

Pierādīts, ka Cimzia atkarīgi no devas neitralizē gan ar membrānām saistīto, gan šķīstošo cilvēka TNF α . Monocītu inkubēšana ar Cimzia izraisīja devas atkarīgu lipopolisaharīda (LPS) ierosinātas TNF α un IL1 β veidošanās inhibēšanu cilvēka monocītos.

Cimzia nesatur fragmentu kristalizējamo (Fc) rajonu, kas normāli ir pilnīgā antivielā, tādēļ tās nepiesaista komplementu un neizraisa no antivielām atkarīgo šūnu mediēto citotoksicitāti *in vitro*. *In vitro* tās neierosina no cilvēka perifērajām asinīm iegūtu monocītu vai limfocītu apoptozi vai neitrofilo leukocītu degranulāciju.

Klīniskā efektivitāte

Reimatoīdais artrīts

Cimzia efektivitāte un drošums vērtēts 2 randomizētos, placebo kontrolētos, dubultaklos klīniskos pētījumos, kuros piedalījās ≥ 18 gadus veci pacienti ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kas tika diagnosticēts pēc Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (ACR) kritērijiem: RA-I (RAPID-1) un RA-II (RAPID-2). Katram pacientam bija ≥ 9 pietūkušām un jutīgām locītavām un aktīvs RA vismaz 6 mēnešus pirms pētījuma sākuma. Cimzia vismaz 6 mēnešus tika ievadīta subkutāni kombinācijā ar iekšķīgi lietojamo MTX stabilā devā vismaz 10 mg nedēļā 2 mēnešus abos pētījumos. Pieredzes par Cimzia lietošanu kombinācijā ar SMPRL, izņemot MTX, nav.

Cimzia efektivitāte un drošums vērtēts randomizētā, placebo kontrolētā, dubultaklā klīniskā pētījumā (C-EARLY) ar SMPRL iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem ar aktīvu RA. C-EARLY pētījumā piedalījās ≥ 18 gadus veci pacienti, kuriem katram bija ≥ 4 pietūkušas un jutīgas locītavas, un diagnosticēts vidēji smags vai smags aktīvs un progresējošs RA 1 gada laikā (kā noteikts 2010.gada ACR/Eiropas Pretreimatisma līgas (*European League Against Rheumatism - EULAR*) klasifikācijas kritērijos). Sākotnēji vidējais laiks kopš diagnozes uzstādīšanas bija 2,9 mēneši, un pacienti iepriekš

nebija ārstēti ar SMPRL (ieskaitot MTX). Gan Cimzia, gan placebo grupā, MTX tika uzsākta 0.nedēļā (10 mg/nedēļā), ko titrēja līdz maksimālajai panesamajai devai līdz 8.nedēļai (minimāli 15 mg/nedēļā, maksimāli atļauti 25 mg/nedēļā), un tā uzturēta visā pētījumā (vidējā MTX deva pēc 8.nedēļas placebo un Cimzia bija 22,3 mg/nedēļā un attiecīgi 21,1 mg/nedēļā).

2. tabula. Klīniskā pētījuma raksturojums

Pētījuma numurs	Pacientu skaits	Aktīvo devu lietošanas shēma	Pētījuma mērķi
RA-I (52 nedēļas)	982	400 mg (0., 2., 4. nedēļā) ar MTX 200 mg vai 400 mg ik pēc 2 nedēļām ar MTX	Pazīmju un simptomu ārstēšanas un strukturālu bojājumu inhibēšanas novērtēšana. Citi primārie mērķa kritēriji: ACR 20 - 24. nedēļā un mTSS pārmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, 52. nedēļā
RA-II (24 nedēļas)	619	400 mg (0., 2., 4. nedēļā) ar MTX 200 mg vai 400 mg ik pēc 2 nedēļām ar MTX	Pazīmju un simptomu ārstēšanas un strukturālu bojājumu inhibēšanas novērtēšana. Primārais mērķa kritērijs: ACR 20 - 24. nedēļā.
C-EARLY (līdz 52 nedēļām)	879	400 mg (0., 2., 4. nedēļā) ar MTX 200 mg ik pēc 2 nedēļām ar MTX	Pazīmju un simptomu ārstēšanas un strukturālu bojājumu inhibēšanas novērtēšana ar SMPRL iepriekš neārstētiem pacientiem. Primārais mērķa kritērijs: subjektu proporcija ar ilgstošu remisiju* 52. nedēļā.

mTSS: modificēta Kopējā Šarpa skala (*Total Sharp Score*).

*Ilgstoša remisija 52.nedēļā ir definēta kā DAS28[ESR] <2,6 gan 40., gan 52.nedēļā.

Pazīmes un simptomi

RA-I un RA-II klīnisko pētījuma rezultāti ir redzami 3. tabulā. Abos klīniskajos pētījumos, salīdzinājumā ar placebo, statistiski nozīmīgi lielāka ACR 20 un ACR 50 atbildes reakcijas attiecīgi bija sākot no 1. nedēļas un 2. nedēļas. Atbildes reakcija saglabājās līdz 52. nedēļai (RA-I) un 24. nedēļai (RA-II). No sākumā RA-I aktīvai ārstēšanai randomizētajiem 783 pacientiem 508 pacienti pēc 52 nedēļām pabeidza placebo-kontrolēto ārstēšanu un reģistrējās atklātā pētījuma turpinājumam. No tiem 427 pacienti pabeidza 2 gadu atklāto pētījumu, un kopējā Cimzia iedarbība bija pilnas 148 nedēļas. Šajā laikā novērotā ACR 20 atbildes reakcija bija 91%. DAS28 (ESR) novērtējuma punktu skaita samazināšanās no sākuma stāvokļa RA-I, salīdzinot ar placebo, arī bija nozīmīgi lielāka ($p<0,001$) 52. nedēļā (RA-I) un 24. nedēļā (RA-II), un saglabājās 2 gadus RA-I atklātā pētījuma turpinājumā.

3. tabula. ACR atbildes reakcija RA-I un RA-II klīniskajā pētījumā

	RA-I pētījums Kombinācija ar metotreksātu (24 un 52 nedēļas)		RA-II pētījums Kombinācija ar metotreksātu (24 nedēļas)	
Reakcija	Placebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX ik 2 nedēļas N=393	Placebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX ik 2 nedēļas N=246
ACR 20				
24. nedēļa	14%	59%**	9%	57%**
52. nedēļa	13%	53%**	N/P	N/P
ACR 50				
24. nedēļa	8%	37%**	3%	33%**
52. nedēļa	8%	38%**	N/P	N/P

	RA-I pētījums Kombinācija ar metotreksātu (24 un 52 nedēļas)		RA-II pētījums Kombinācija ar metotreksātu (24 nedēļas)	
Reakcija	Placebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX ik 2 nedēļas N=393	Placebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX ik 2 nedēļas N=246
ACR 70				
24. nedēļa	3%	21%**	1%	16%*
52. nedēļa	4%	21%**	N/P	N/P
Būtiska klīniska atbildes reakcija ^a	1%	13%**		

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

^aBūtiska klīniska atbildes reakcija ir definēta kā ACR 70 atbildes reakcija visās vērtēšanas reizēs nepārtrauktā 6 mēnešu posmā.

Wald p vērtības norādītas terapijas metožu salīdzinājumam, izmantojot loģisko regresiju ar terapijas un reģiona faktoriem.

Procentuāla atbildes reakcija pamatota ar pētījuma dalībnieku skaitu, par kuriem iegūti galarezultāta un laika brīža dati (n), kas var atšķirties no N.

C-EARLY pētījumā sasniegti primārie un galvenie sekundārie mērķa kritēriji. Galvenie pētījuma rezultāti parādīti 4. tabulā.

4. tabula. C-EARLY pētījums: pacientu procentuālais īpatsvars pie ilgstošas remisijas un ilgstoši zemas slimības aktivitātes 52.nedēļā

Reakcija	Placebo + MTX N=213	Cimzia 200 mg + MTX N=655
Ilgstoša remisija* (DAS28(ESR) <2,6 gan 40., gan 52. nedēļā)	15,0%	28,9%**
Ilgstoši zema slimības aktivitāte (DAS28(ESR) ≤3,2 gan 40., gan 52. nedēļā)	28,6%	43,8%**

*C-EARLY pētījuma primārais mērķa kritērijs (līdz 52.nedēļai)

Pilna analīzes kopa, *non-responder imputation* metode par trūkstošajām vērtībām.

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

p-vērtība noteikta pēc loģiskās regresijas modeļa ar ārstēšanas, reģiona un laika, kopš RA diagnozes uzstādīšanas, faktoriem pētījuma sākumā (≤4 mēneši, salīdzinot ar >4 mēnešiem).

Pacienti Cimzia + MTX grupā bija lielāka DAS28(ESR) samazināšanās kopš pētījuma sākuma, salīdzinot ar placebo + MTX grupu, ko novēroja jau 2.nedēļā un kas turpinājās līdz 52.nedēļai ($p < 0,001$ katrā vizītē). Novērtējumi par remisiju (DAS28(ESR) <2,6), zemu slimības aktivitātes stāvokli (DAS28(ESR) ≤3,2), ACR 50 un ACR 70 atbilstoši vizītei, parādīja, ka ārstēšana ar Cimzia + MTX izraisīja ātrākas un labākas atbildes reakcijas, nekā ārstēšana ar PBO + MTX. Šie rezultāti tika uzturēti vairāk nekā 52 ārstēšanas nedēļas ar SMPRL iepriekš neārstētiem subjektiem.

Radiogrāfiskā atbildes reakcija

RA-I strukturāls locītavu bojājums tika vērtēts radiogrāfiski un izteikts kā izmaiņas mTSS un tās sastāvdaļās - erozijas punktu skaita un locītavas spraugas sašaurināšanās (LSS) novērtējuma punktu skaita pārmaiņa 52. nedēļā, salīdzinot ar pētījuma sākumu. 24. nedēļā un 52. nedēļā Cimzia pacientiem bija nozīmīgi mazāka radiogrāfisku pārmaiņu progresēšana, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēmuši placebo (skatīt 5. tabulu). 52% pacientu placebo grupā 52. nedēļā nenovēroja radiogrāfisku progresēšanu (mTSS ≤0,0), salīdzinot ar 69% Cimzia 200 mg terapijas grupā.

5. tabula. Pārmaiņas 12 mēnešu laikā RA-I

	Placebo + MTX N=199 Vidējais (SN)	Cimzia 200 mg + MTX N=393 Vidējais (SN)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Vidējā atšķirība
mTSS			
52. nedēļa	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Erozijas skala			
52. nedēļa	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
LSS skala			
52. nedēļa	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-vērtības bija <0,001 gan mTSS, gan erozijas skalai un ≤0,01 LSS skalai. ANCOVA tika pielāgota rangū izmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu, katram mērījumam ar reģionu un terapiju kā faktoriem un pētījuma sākuma rangū sadalījumam kā kovariantei.

No sākuma RA-I aktīvai ārstēšanai randomizētajiem 783 pacientiem pēc 52 nedēļām 508 pacienti pabeidza placebo kontrolēto ārstēšanu un reģistrējās atklātā pētījuma turpinājumam. Ilgstošu strukturāla bojājuma progresēšanas inhibīciju novēroja 449 apakšgrupas pacientiem, kas pabeidza vismaz 2 gadus ilgu ārstēšanu ar Cimzia (RA-I un atklātā pētījuma turpinājumā) un kuriem 2 gadu laika punktā bija izvērtējami dati.

C-EARLY pētījumā Cimzia + MTX inhibēja radiogrāfisku pārmaiņu progresēšanu, salīdzinot ar placebo + MTX 52.nedēļā (skatīt 6. tabulu). Placebo + MTX grupā, 49,7% pacientu netika novērota radiogrāfisku pārmaiņu progresēšana (izmaiņas mTSS ≤0,5) 52.nedēļā, salīdzinot ar 70,3% Cimzia + MTX grupā ($p < 0,001$).

6. tabula. Radiogrāfiskas izmaiņas 52. nedēļā C-EARLY pētījumā

	Placebo + MTX N=163 Vidējais (SN)	Cimzia 200 mg + MTX N=528 Vidējais (SN)	Cimzia 200 mg + MTX - Placebo + MTX Atšķirība*
mTSS 52. nedēļa	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Erozijas skala 52. nedēļa	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
LSS skala 52. nedēļa	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Radiogrāfiskais komplekts ar lineāru ekstrapolāciju.

**Hodges-Lehmann* punkta novērtējums ar pārbīdi un 95% asimptotisko (*Moses*) ticamības intervālu. **Cimzia + MTX, salīdzinot ar placebo + MTX $p < 0,001$. P-vērtība noteikta pēc ANCOVA modeļa kategorijām ar ārstēšanas, reģiona, laika kopš sākotnējas RA diagnozes (≤ 4 mēneši, salīdzinot ar > 4 mēnešiem) faktoriem un sākotnējo kategoriju kā kovariānci.

Fizisko funkciju atbildes reakcija un ar veselību saistītie rezultāti

RA-I un RA-II ar Cimzia ārstētie pacienti ziņoja par nozīmīgu fizisko funkciju uzlabošanos, vērtējot pēc Veselības stāvokļa novērtējuma aptaujas Invaliditātes indeksa (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (HAQ-DI)) un Noguruma novērtējuma skalas (FAS) noguruma (nespēka) vērtējuma, sākot no 1. nedēļas līdz pētījuma beigām, salīdzinot ar placebo. Abos klīniskajos pētījumos pacienti Cimzia terapijas grupā ziņoja par nozīmīgi lielāku uzlabošanos SF-36 Fizisko un garīgo komponentu kopvērtējuma un visu domēnu novērtējuma punktu skaitā. Fizisko funkciju un HRQoL uzlabošanās saglabājās 2 gadus atklātā RA-I pētījuma turpinājumā. Ar Cimzia ārstētie pacienti ziņoja par statistiski nozīmīgu uzlabošanos darba produktivitātes aptaujā (*Work Productivity Survey*), salīdzinot ar pacientiem placebo grupā.

C-EARLY pētījumā ar Cimzia + MTX ārstētie pacienti ziņoja par nozīmīgiem uzlabojumiem 52. nedēļā, salīdzinot ar placebo + MTX attiecībā uz sāpēm, vērtējot pēc Pacienta artrīta sāpju novērtējuma aptaujas (*Patient Assessment of Arthritis Pain – PAAP*) - 48,5 salīdzinot ar - 44,0 (mazākā kvadrātsakne) ($p < 0,05$).

DoseFlex klīniskais pētījums

Cimzia efektivitāte un drošums tika vērtēts, lietojot divas devu shēmas (200 mg ik pēc divām nedēļām un 400 mg ik pēc četrām nedēļām), salīdzinot ar placebo, 18 nedēļas ilgā atklātā, iekļaušanas un 16 nedēļas ilgā randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pieaugušajiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kas diagnosticēti atbilstoši ACR kritērijiem, un kam atbildes reakcija uz MTX nav bijusi adekvāta.

Pacienti sākotnējā pētījuma atklātā perioda laikā saņēma Cimzia piesātinošo devu 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā, kam sekoja Cimzia 200 mg katru otro nedēļu. Pacienti, kam 16. nedēļā bija atbildes reakcija (sasniegts ACR 20), 18. nedēļā tika randomizēti un vēl 16 nedēļas saņēma Cimzia 200 mg katru otro nedēļu, Cimzia 400 mg katru ceturto nedēļu vai placebo kombinācijā ar MTX (kopējais pētījuma ilgums: 34 nedēļas). Šīs trīs grupas bija labi līdzsvarotas attiecībā uz klīnisko atbildes reakciju pēc aktīvā iekļaušanas perioda (18. nedēļā ACR 20: 83-84%).

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija ACR 20 atbildes reakcijas rādītājs 34. nedēļā. 34. nedēļas rezultāti parādīti 7. tabulā. Abas Cimzia ārstēšanas shēmas 34. nedēļā uzrādīja ilgstošu klīnisko atbildes reakciju un bija statistiski nozīmīgas, salīdzinot ar placebo. ACR 20 mērķa kritērijs tika sasniegts abās Cimzia ārstēšanas shēmās – 200 mg katru otro nedēļu un 400 mg katru ceturto nedēļu.

7. tabula. ACR atbildes reakcija DoseFlex klīniskā pētījuma 34. nedēļā

Ārstēšanas shēma, 0. līdz 16. nedēļai	Cimzia 400 mg + MTX 0., 2. un 4. nedēļā, pēc tam Cimzia 200 mg + MTX katru otro nedēļu		
Randomizēta, dubultakla ārstēšanas shēma, no 18. līdz 34. nedēļai	Placebo + MTX N=69	Cimzia 200 mg + MTX katru otro nedēļu N=70	Cimzia 400 mg + MTX katru ceturto nedēļu N=69
ACR 20 p-vērtība*	45% N/A	67% 0,009	65% 0,017
ACR 50 p-vērtība*	30% N/A	50% 0,020	52% 0,010
ACR 70 p-vērtība*	16% N/A	30% 0,052	38% 0,005

N/A: Nav piemērojams.

*Wald p-vērtības Cimzia 200 mg, salīdzinot ar placebo, un Cimzia 400 mg, salīdzinot ar placebo, noteiktas pēc loģiskās regresijas ar ārstēšanas faktoriem.

Aksiāls spondilartrīts (aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma un ankilozejoša spondilīta subpopulācijas)

AS001

Cimzia efektivitāte un drošums tika vērtēts vienā daudzcentru, randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā (AS001), kurā piedalījās 325 $\geq$ 18 gadus veci pacienti ar pieaugušo vecumā sākušos aktīvu aksiālu spondilartrītu vismaz 3 mēnešus ilgi, kā tas definēts pēc Starptautiskās Spondilartrīta biedrības novērtējuma (*Assessment of Spondyloarthritis International Society - ASAS*) klasifikācijas kritērijiem aksiālam spondilartrītam. Aksiāla spondilartrīta kopējā populācijā bija iekļautas arī subpopulācijas ar un bez (aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma [nr-axSpA]) ankilozejoša spondilīta (AS) radiogrāfiska apstiprinājuma (zināms arī kā aksiāls spondilartrīts ar radiogrāfisku apstiprinājumu). Pacienti bija aktīva saslimšana atbilstoši *Bath* ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes indeksam (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI*) $\geq$ 4, muguras sāpes $\geq$ 4 skaitliskā novērtējuma skalā (*Numerical Rating Scale - NRS*) no 0 līdz 10 un paaugstināts CRP līmenis vai esošs sakroileīts magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI). Pacienti bija jābūt nepanesībai vai neatbilstoši atbildes reakcijai uz vismaz vienu NPL. Kopumā 16% pacientu iepriekš bija pakļauti TNF antagonistu iedarbībai. Pacienti tika ārstēti ar Cimzia piesātinošo devu 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā (abās ārstēšanas grupās) vai ar placebo, kam sekoja vai nu Cimzia 200 mg katru otro nedēļu, vai Cimzia 400 mg katru ceturto nedēļu, vai arī placebo. 87,7% pacientu vienlaikus saņēma NPL. Primārais efektivitātes kritērijs bija ASAS 20 atbildes reakcijas rādītājs 12. nedēļā.

Pētījumā pēc 24 nedēļu dubultaklā, placebo kontrolētā ārstēšanas perioda sekoja 24 nedēļu aklās devas ārstēšanas periods un 156 nedēļu ilgs atklātās ārstēšanas periods. Maksimālais pētījuma ilgums bija 204 nedēļas. Visi pacienti Cimzia saņēma abus gan aklās devas periodā, gan sekojošā atklātā periodā. Kopumā 199 pacienti (61,2% randomizētu pacientu) pabeidza visu 204 nedēļu pētījumu.

Galvenie efektivitātes rezultāti

AS001 klīniskajā pētījumā 12. nedēļā ASAS 20 atbildes reakciju sasniedza 58% pacientu, kas saņēma Cimzia 200 mg katru otro nedēļu un 64% pacientu, kas saņēma Cimzia 400 mg katru ceturto nedēļu, salīdzinot ar 38% pacientu, kas saņēma placebo ($p<0,01$). Kopējā populācijā katrā vizītē, sākot no 1. nedēļas līdz 24. nedēļai, pacientu procentuālais īpatsvars ar ASAS 20 atbildes reakciju bija klīniski nozīmīgs, un tas bija ievērojami augstāks grupās, kas saņēma Cimzia 200 mg katru otro nedēļu un Cimzia 400 mg katru ceturto nedēļu, salīdzinot ar placebo grupu ($p\leq 0,001$ katrā vizītē). 12. un 24. vizītē pacientu procentuālais īpatsvars ar ASAS 40 atbildes reakciju grupās, kas saņēma Cimzia, bija lielāks, salīdzinot ar placebo grupu.

Līdzīgi rezultāti tika sasniegti abās subpopulācijās – pacientiem ar ankilozejošo spondilītu un pacientiem ar aksiālu spondilartrītu bez radiogrāfiska apstiprinājuma. Sievietēm ASAS 20 atbildes reakcijas nebija statistiski nozīmīgas, salīdzinot ar placebo, tikai līdz 12. nedēļai.

Uzlabošanās ASAS 5/6, daļējas remisijas un BASDAI-50 rādītājos bija statistiski nozīmīga 12. un 24. nedēļā, un tā saglabājās līdz pat 48. nedēļai kopējā populācijā, kā arī subpopulācijās. AS001 klīniskā pētījuma galvenie efektivitātes rezultāti ir parādīti 8. tabulā.

Starptarpiem, kuri turpināja pētījumu, uzlabošanās visos augstākminētajos galvenajos efektivitātes rādītājos kopējā populācijā, kā arī subpopulācijās saglabājās 204 nedēļas.

8. tabula. AS001 klīniskā pētījuma galvenie efektivitātes rezultāti (pacientu procentuālais īpatsvars)

Rādītāji	Ankilozējošais spondilīts		Aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma		Aksiāls spondilartrīts Kopējā populācija	
	Placebo N=57	Cimzia visas devu shēmas ^(a) N=121	Placebo N=50	Cimzia visas devu shēmas ^(a) N=97	Placebo N=107	Cimzia visas devu shēmas ^(a) N=218
ASAS 20^(b, c)						
12. nedēļa	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
24. nedēļa	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS 40^(c, d)						
12. nedēļa	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
24. nedēļa	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(c, d)						
12. nedēļa	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
24. nedēļa	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Daļēja remisija^(c, d)						
12. nedēļa	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
24. nedēļa	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI 50^(c, d)						
12. nedēļa	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
24. nedēļa	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

^(a) Cimzia visas devu shēmas = dati par Cimzia, kas nozīmēta pa 200 mg katru otro nedēļu, pirms tam piesātinošā devā pa 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā un pa 400 mg katru ceturto nedēļu, pirms tam piesātinošā devā pa 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā.

^(b) Rezultāti no randomizētas kopas.

^(c) Wald p-vērtības norādītas ārstēšanas salīdzināšanai, izmantojot loģisko regresiju ar ārstēšanas un reģiona faktoriem.

^(d) Pilna analīzes kopa.

N/A = nav pieejams.

*p≤0,05, Cimzia, salīdzinot ar placebo.

**p<0,001, Cimzia, salīdzinot ar placebo.

Mugurkaula kustīgums

Mugurkaula kustīgumu vērtēja dubultklā, placebo kontrolētā periodā, izmantojot BASMI dažādos laika punktos, tostarp pētījuma sākumā, 12. nedēļā un 24. nedēļā. Klīniski nozīmīgas un statistiski ievērojamas atšķirības pacientiem, kas ārstēti ar Cimzia, salīdzinājumā ar pacientiem, kas ārstēti ar placebo, konstatēja katrā vizītē pēc pētījuma sākuma. Novēroja šādu tendenci - atšķirība no placebo nr-axSpA subpopulācijā bija lielāka nekā AS subpopulācijā, kas var būt saistīts ar mazāk hronisku strukturālo bojājumu nr-axSpA pacientiem.

Pacientiem, kuri turpināja pētījumu, BASMI lineārā rezultāta panāktais uzlabojums 24. nedēļā saglabājās 204 nedēļas.

Fizisko funkciju atbildes reakcija un ar veselību saistītie rezultāti

AS001 klīniskajā pētījumā pacienti, kas saņēma Cimzia, ziņoja par būtisku fizisko funkciju uzlabošanos, novērtējot pēc BASFI, un būtisku uzlabošanos attiecībā uz sāpēm, vērtējot pēc Kopējās un nakts muguras sāpju (*Total and Nocturnal Back Pain*) NRS skalām, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma placebo. Pacienti, kas saņēma Cimzia, ziņoja par būtisku uzlabošanos attiecībā uz nogurumu (nespēku) atbilstoši BASDAI noguruma komponentei, un attiecībā uz ar veselību saistīto dzīves kvalitāti, novērtējot pēc ankilozejošā spondilīta dzīves kvalitātes QoL (ASQoL) un SF-36 fizisko un psihisko elementu kopsavilkuma skalām un visu komponentu novērtējuma punktu skaita, salīdzinot ar placebo grupu. Pacienti, kas saņēma Cimzia, ziņoja par būtisku uzlabošanos attiecībā uz produktivitāti darbā un mājāsaimniecībā saistībā ar aksiālu spondilartritu, atbilstoši Darba produktivitātes aptaujai (*Work Productivity Survey*), salīdzinot ar placebo grupu. Pacientiem, kuri turpināja pētījumu, uzlabošanās visos augstākminētajos rādītājos lielā mērā saglabājās 204 nedēļas.

Iekaisuma nomākums magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI)

Radioloģisko izmeklējumu apakšgrupas pētījumā, kura tika iekļauti 153 pacienti, iekaisuma pazīmes vērtēja MRI 12. nedēļā, un tās izpaudās kā izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējiem SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) rādītājiem sakroileālajās locītavās un ASSpiMRI-a rādītājā mugurai pēc Berlīnes modifikācijas. 12. nedēļā nozīmīgas iekaisuma nomākuma pazīmes abās sakroileālajās locītavās un mugurkaulā novēroja pacientiem, kas saņēma Cimzia (visas devu grupas), kopējā aksiāla spondilartrīta populācijā, kā arī ankilozejošā spondilīta un aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma subpopulācijās.

Starptarpiem, kuri turpināja pētījumu un kuriem bija gan sākotnējie rādītāji, gan 204. nedēļas rādītāji, iekaisuma nomākuma pazīmes sakroileālajās locītavās (n=72) un mugurkaulā (n=82) kopējā aksiāla spondilartrīta populācijā, kā arī abās AS un nr-axSpA subpopulācijās lielā mērā saglabājās 204 nedēļas.

C-OPTIMISE

Devas samazināšanas un ārstēšanas pārtraukšanas efektivitāte un drošums pacientiem ar ilgstošu remisiju tika novērtēti pieaugušiem pacientiem (vecumā no 18 līdz 45 gadiem) ar agrīnu, aktīvu axSpA (simptomu ilgums mazāks par 5 gadiem), ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* - ASDAS) rādītāju $\geq 2,1$ (un līdzīgiem slimības iekļaušanas kritērijiem kā pētījumā AS001) un kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz 2 NPL vai NPL nepanesība, vai NPL kontrindikācija. Pacienti ietvēra abas axSpA subpopulācijas AS un nr-axSpA un tika iekļauti atklātā, 48 nedēļas ilgā iekļaušanas periodā (A daļa), kura laikā viņi visi saņēma 3 Cimzia 400 mg piesātinošās devas 0., 2. un 4. nedēļā, kam sekoja Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām no 6. nedēļas līdz 46. nedēļai.

Pacienti, kuri sasniegta ilgstošu remisiju (definēta kā neaktīva slimība [ASDAS < 1,3] vismaz 12 nedēļu ilgā periodā) un kuriem 48. nedēļā turpinājās remisija, tika randomizēti B daļā un saņēma Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām (N=104), Cimzia 200 mg ik pēc 4 nedēļām (devas samazināšana, N=105) vai placebo (ārstēšanas pārtraukšana, N=104) 48 nedēļas.

Primārais efektivitātes kritērijs bija to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem B daļas laikā nebija slimības uzliesmojuma.

Pacienti, kuriem B daļas laikā bija slimības uzliesmojums, t.i., kuru ASDAS rādītājs $\geq 2,1$ divās vizītes pēc kārtas vai ASDAS rādītājs $> 3,5$ jebkurā vizītē B daļas laikā, saņēma Cimzia 200 mg glābējterapiju ik pēc 2 nedēļām vismaz 12 nedēļas (ar Cimzia 400 mg piesātinošo devu 0., 2. un 4. nedēļā ar placebo ārstētiem pacientiem).

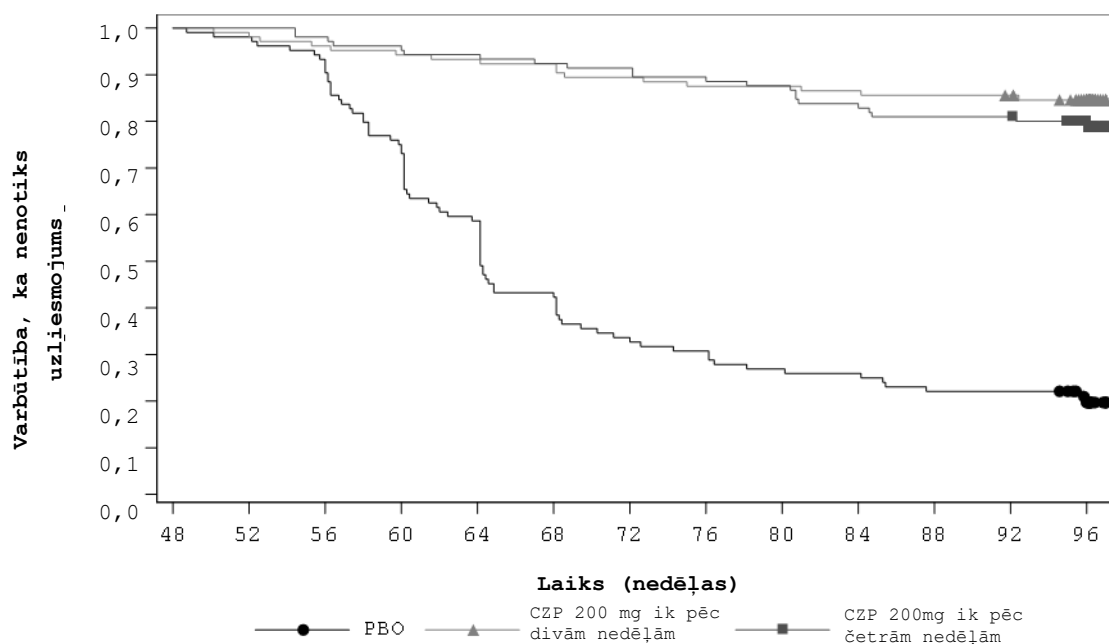
Klīniskā atbildes reakcija

To pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniegta ilgstošu remisiju A daļas 48. nedēļā, bija 43,9% kopējā axSpA populācijā, un rezultāts bija līdzīgs subpopulācijās nr-axSpA (45,3%) un AS (42,8%).

No pacientiem, kuri tika randomizēti B daļā (N=313), statistiski nozīmīgi ($p < 0,001$, NRI) lielākai pacientu daļai nebija slimības uzliesmojuma, turpinot ārstēšanu ar Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām (83,7%) vai Cimzia 200 mg ik pēc 4 nedēļām (79,0%), salīdzinot ar ārstēšanas pārtraukšanu (20,2%).

Laika līdz slimības uzliesmojumam atšķirība starp ārstēšanas pārtraukšanas grupu un abām Cimzia ārstēšanas grupām bija statistiski nozīmīga ($p < 0,001$ katram salīdzinājumam) un klīniski nozīmīga. Placebo grupā slimības uzliesmojumi sākās aptuveni 8 nedēļas pēc Cimzia lietošanas pārtraukšanas, lielākā daļa uzliesmojumu radās 24 nedēļu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas (1. attēls).

1. attēls. Laika līdz slimības uzliesmojumam Kaplan-Meier līkne



Tika izmantota *Non-responder imputation* (NRI) metode; rezultāti ir randomizētai kopai.

Piezīme: laiks līdz uzliesmojumam tika definēts kā laiks no randomizācijas dienas līdz uzliesmojuma dienai. Pētījuma dalībniekiem, kuriem nebija slimības uzliesmojuma, laiks līdz uzliesmojumam tika cenzēts 96. nedēļas vizītes dienā.

Kaplan-Meier laukums tika samazināts līdz 97 nedēļām, kad < 5% dalībnieku joprojām piedalījās pētījumā.

B daļas rezultāti ir parādīti 9. tabulā.

9. tabula. Klīniskās atbildes reakcijas saglabāšanās B daļas 96. nedēļā

Mērķa kritēriji	Placebo (ārstēšanas pārtraukšana) N=104	CIMZIA 200 mg ik pēc 2 nedēļām N=104	CIMZIA 200 mg ik pēc 4 nedēļām N=105
ASDAS-MI, n (%)¹			
B daļas sākumstāvoklis (48. nedēļa)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
96. nedēļa	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
B daļas sākumstāvoklis (48. nedēļa)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
96. nedēļa	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
BASDAI izmaiņas no B daļas sākumstāvokļa (48. nedēļa), LS vidējais (SE)²			

Mērķa kritēriji	Placebo (ārstēšanas pārtraukšana) N=104	CIMZIA 200 mg ik pēc 2 nedēļām N=104	CIMZIA 200 mg ik pēc 4 nedēļām N=105
96. nedēļa	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
ASDAS izmaiņas no B daļas sākmstāvokļa (48. nedēļa), LS vidējais (SE) ²			
96. nedēļa	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Tika izmantota *Non-responder imputation* (NRI) metode; rezultāti ir randomizētai kopai.

² Tika izmantots jaukts modelis ar atkārtotiem mērījumiem (*mixed model with repeated measures*, MMRM); rezultāti randomizētai kopai. ASDAS-MI = ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes rādītājs-ievērojama uzlabošanās; ASAS: Starptautiskās Spondilartrīta biedrības novērtējums; ASAS40= ASAS40% atbildes reakcijas kritērijs; SE = standarta kļūda.

Piezīme: ASDAS ievērojama uzlabošanās ir definēta kā samazināšanās no sākumstāvokļa $\geq 2,0$.

Piezīme: A daļas sākumstāvoklis tika izmantots kā atsauce, lai definētu ASDAS klīniskās uzlabošanās kritērijus un ASAS kritērijus.

* Nominālā $p < 0,001$, CIMZIA salīdzinājumā ar placebo.

Iekaisuma nomākums magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI)

B daļā iekaisuma pazīmes tika vērtētas ar MRI 48. nedēļā un 96. nedēļā un izteiktas kā izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli, SIJ SPARCC un ASspiMRI - rādītāji Berlīnes modifikācijā-. Pacientiem, kuriem 48. nedēļā bija ilgstoša remisija, nebija vai bija ļoti zems iekaisuma līmenis un 96. nedēļā netika novērota nozīmīga iekaisuma palielināšanās, neatkarīgi no viņu ārstēšanas grupas.

Atkārtota ārstēšana pacientiem ar slimības uzliesmojumu

B daļā 70% (73/104) ar placebo ārstēto pacientu, 14% (15/105) pacientu, kuri ārstēti ar Cimzia 200 mg ik pēc 4 nedēļām, un 6,7% (7/104) pacientu, kuri ārstēti ar Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām, bija slimības uzliesmojums un pēc tam tika ārstēti ar Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām.

No 15 pacientiem, kuriem bija slimības uzliesmojums grupā, kas tika ārstēta ar Cimzia 200 mg ik pēc 4 nedēļām, visi pacienti pabeidza 12 nedēļu ilgu glābējterapiju ar Cimzia un bija pieejami viņu ASDAS dati, no kuriem 12 (80%) bija zemas aktivitātes vai neaktīva slimība pēc ASDAS (t.i., visi ASDAS rādītāji $< 2,1$) 12 nedēļās pēc tam, kad tika atsākta atklātā ārstēšana.

No 73 pacientiem, kuriem bija slimības uzliesmojums grupā, kurai tika pārtraukta ārstēšana, 71 pacients pabeidza 12 nedēļu ilgu glābējterapiju ar Cimzia un bija pieejami viņu ASDAS dati, no kuriem 64 (90%) bija zemas aktivitātes vai neaktīva slimība pēc ASDAS (t.i., visi ASDAS rādītāji $< 2,1$) 12 nedēļās pēc tam, kad tika atsākta atklātā ārstēšana.

Pamatojoties uz C-OPTIMISE rezultātiem, var apsvērt devas samazināšanu pacientiem ar ilgstošu remisiju pēc viena gada ārstēšanas ar Cimzia (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ārstēšanas pārtraukšana ar Cimzia ~~pārtraukšana~~ ir saistīta ar augstu slimības uzliesmojuma risku.

Aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma (nr-axSpA)

Cimzia efektivitāte un drošums tika vērtēts 52 nedēļu ilgā daudzcentru, randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā (AS0006), kurā piedalījās 317 ≥ 18 gadus veci pacienti ar pieaugušo vecumā sākušos aksiālu spondilartrītu un vismaz 12 mēnešus ilgām muguras sāpēm. Pacientiem bija jāatbilst ASAS kritērijiem nr- axSpA (neietverot ģimenes slimības vēsturi un labu reakciju uz NSPL) un jābūt ar objektīvām iekaisuma pazīmēm, par ko liecināja C-reaktīvā proteīna (CRP) līmenis virs augšējās normas robežas (ANR) un/vai sakroileīts magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI), kas norādīja uz iekaisīgu slimību [pozitīvs CRP ($> ANR$) un/vai pozitīvs MRI], bet bez noteiktiem radiogrāfiskiem pierādījumiem par strukturāliem bojājumiem sakroileālajās locītavās. Pacientiem bija aktīva slimība, definēta ar BASDAI ≥ 4 un muguras sāpēm ≥ 4 NRS skalā no 0 līdz 10. Pacientiem bija jābūt nepanesībai vai nepietiekamai reakcijai uz vismaz diviem NSPL. Pacienti tika ārstēti ar placebo vai piesātinošu Cimzia 400 mg devu 0., 2. un 4. nedēļā, kam sekoja Cimzia deva 200 mg ik pēc 2 nedēļām. Standarta aprūpes (SA) medikamentu (piemēram NSPL, SMPRZ, kortikosteroīdu, analgētiku) lietošana un devas pielāgošana bija atļauta jebkurā laikā. Primārais efektivitātes kritērijs

bija ievērojams uzlabojums ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes rādītājā (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, major improvement (ASDAS-MI)) 52. nedēļā. ASDAS-MI reakcija tika definēta kā ASDAS samazināšanās (uzlabojums) $\geq 2,0$ attiecībā pret sākumstāvokli vai kā iespējami zemākā rādītāja sasniegšana. ASAS 40 bija sekundārais kritērijs. Sākumstāvoklī 37% un 41% pacientu bija augsta slimības aktivitāte ($ASDAS \geq 2,1$ un $\leq 3,5$), 62% un 58% pacientu bija ļoti augsta slimības aktivitāte ($ASDAS > 3,5$) attiecīgi CIMZIA grupā un placebo grupā.

Klīniskā atbildes reakcija

Pētījums AS0006, kas tika veikts ar pacientiem bez radiogrāfiskām iekaisuma pazīmēm sakroileālajās locītavās, apstiprināja ietekmi, kas iepriekš bija pierādīta šajā apakšgrupā AS001 pētījumā.

52. nedēļā statistiski lielāka daļa pacientu, kas tika ārstēti ar Cimzia, sasniedza ASDAS-MI reakciju, salīdzinot ar pacientiem, kas tika ārstēti ar placebo. Ar Cimzia ārstētiem pacientiem bija arī uzlabojumi salīdzinājumā ar placebo daudzos aksiālā spondilartrīta slimības aktivitātes rādītājos, ieskaitot CRP. Gan 12., gan 52. nedēļā ASAS 40 reakcijas bija nozīmīgi pārākas nekā placebo grupā. Galvenie rezultāti parādīti 10. tabulā.

10. tabula. ASDAS-MI un ASAS 40 atbildes reakcijas AS0006 pētījumā (procentos pacientu)

Rādītāji	Placebo N= 158	Cimzia^a 200 mg ik pēc 2 nedēļām N= 159
ASDAS-MI 52. nedēļā	7%	47%*
ASAS 40 12. nedēļā	11%	48%*
52. nedēļā	16%	57%*

^a Cimzia ievadīja ik pēc 2 nedēļām, pirms tam ievadot piesātinošu 400 mg devu 0., 2. un 4. nedēļā

* $p < 0,001$

Visi procentuālie rādītāji atspoguļo pacientu daļu, kam bija reakcija pilnā analīzes kopā.

Pacientu procentuālā daļa, kas 52. nedēļā sasniedza neaktīvu slimību pēc ASDAS ($ASDAS < 1,3$), bija 36,4% Cimzia grupā, salīdzinot ar 11,8% placebo grupā.

Ar Cimzia ārstēti pacienti 52. nedēļā uzrādīja klīniski nozīmīgu uzlabojumu pēc Māstrihtas ankilozējošā spondilīta entezīta skalas (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*, MASES), salīdzinot ar placebo (vidējo izmaiņu no sākumstāvokļa mazākā kvadrātiskā novirze, attiecīgi -2,4 - 0,2).

Psoriātisks artrīts

Cimzia efektivitāte un drošums tika vērtēts vienā daudzcentru, randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā (PsA001), kurā piedalījās 409 ≥ 18 gadus veci pacienti ar pieaugušo vecumā sākušos aktīvu psoriātisku artrītu vismaz 6 mēnešus ilgi, kā tas definēts pēc Psoriātiska artrīta klasifikācijas (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis – CASPAR*) kritērijiem. Pacientiem bija ≥ 3 pietūkušas un jutīgas locītavas un paaugstināti akūtās fāzes reaģenti. Pacientiem bija arī aktīvs psoriātisks ādas bojājums vai dokumentēta psoriāze anamnēzē un nepietiekoša atbildes reakcija uz vienu vai vairākiem SMPRZ. Iepriekšēja ārstēšana ar vienu TNF antagonistu bija atļauta, un 20% pacientu iepriekš bija pakļauti TNF antagonistu iedarbībai. Pacienti saņēma Cimzia piesātinošo devu 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā (abās ārstēšanas grupās) vai placebo, kam sekoja Cimzia vai nu 200 mg katru otro nedēļu, vai 400 mg katru ceturto nedēļu, vai arī placebo katru otro nedēļu. 72,6% pacientu vienlaikus saņēma NPL un 70,2% pacientu saņēma standarta SMPRZ. Divi pētījuma primārie mērķa kritēriji bija pacientu procentuālais īpatsvars ar ACR 20 atbildes reakciju 12. nedēļā un izmaiņas

modificētā kopējā *Sharp* skalā (*modified Total Sharp Score – mTSS*) 24. nedēļā, salīdzinot ar pētījuma sākumu. Cimzia efektivitāte un drošums pacientiem ar PsA, kam dominēja sakroileīta vai aksiāla spondilartrīta simptomi, netika atsevišķi analizēti.

Pētījuma pēc 24 nedēļu dubultaklā, placebo kontrolētā ārstēšanas perioda sekoja 24 nedēļu aklās devas ārstēšanas periods un 168 nedēļas ilgs atklātās ārstēšanas periods. Maksimālais pētījuma ilgums bija 216 nedēļas. Visi pacienti Cimzia saņēma gan aklās devas periodā, gan sekojošā atklātā periodā. Kopumā 264 pacienti (64,5%) pabeidza visu 216 nedēļu pētījumu.

ACR atbildes reakcija

Statistiski nozīmīgi augstāks ACR 20 atbildes reakcijas rādītājs 12. un 24. nedēļā bija pacientiem, kas saņēma Cimzia, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma placebo ($p<0,001$). Katrā vizītē, sākot no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai, pacientu procentuālais īpatsvars ar ACR 20 atbildes reakciju bija klīniski nozīmīgs pacientu grupās, kas saņēma Cimzia 200 mg katru otro nedēļu un Cimzia 400 mg katru ceturto nedēļu, salīdzinot ar placebo grupu (nominālais $p\leq 0,001$ katrā vizītē). Pacientiem, kuri saņēma Cimzia, bija arī ievērojami uzlabojumi ACR 50 un 70 atbildes reakcijas rādītājos. Pacientiem, kas saņēma Cimzia novēroja psoriātiska artrīta raksturīgāko perifērās aktivitātes rādītāju (piemēram, pietūkušu locītavu skaits, sāpīgu/jutīgu locītavu skaits, daktilīts un entezīts) uzlabošanās 12. un 24. nedēļā (nominālā p -vērtība $p<0,01$).

PsA001 klīniskā pētījuma galvenie efektivitātes rezultāti ir parādīti 11. tabulā.

11. tabula. PsA001 klīniskā pētījuma galvenie efektivitātes rezultāti (pacientu procentuālais īpatsvars)

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

(a) Cimzia, kas nozīmēta katru otro nedēļu, pirms tam piesātinošā devā 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā.

(b) Cimzia, kas nozīmēta katru ceturto nedēļu, pirms tam piesātinošā devā 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā.

(c) Pacientiem ar psoriāzi vismaz 3% ķermeņa virsmas laukuma (*Body Surface Area – BSA*) pētījuma sākumā.

* $p<0,01$, Cimzia, salīdzinot ar placebo.

** $p<0,001$, Cimzia, salīdzinot ar placebo.

*** $p<0,001$ (nomināls) Cimzia, salīdzinot ar placebo.

Rezultāti no randomizētas kopas. Ārstēšanas atšķirība: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (un attiecīgais 95% ticamības intervāls (TI) un p -vērtība) noteikti, izmantojot standarta divpusēju *Wald* asimptotisku standartklūdu testu. Pacientiem, kas izvairījās no ārstēšanas vai par viņiem trūka datu, izmantoja *Non-responder Imputation (NRI)* metodi

No 273 pacientiem, kas sākumā bija randomizēti Cimzia 200 mg katru otro nedēļu un 400 mg katru ceturto nedēļu ārstēšanas grupās, 237 (86,8%) joprojām saņēma šo ārstēšanu 48. nedēļā. No 138 pacientiem, kas bija randomizēti un saņēma Cimzia 200 mg katru otro nedēļu, 48. nedēļā 92, 68

un 48 pacientiem bija attiecīgi ACR 20/50/70 atbildes reakcija. No 135 pacientiem, kas bija randomizēti un saņēma Cimzia 400 mg katru ceturto nedēļu, 89, 62 un 41 pacientam bija attiecīgi ACR 20/50/70 atbildes reakcija.

Pacientiem, kuri palika pētījumā, ACR 20, 50 un 70 atbildes reakciju rādītāji saglabājās 216 nedēļas. Tas pats attiecas uz citiem perifērās aktivitātes rādītājiem (piemēram, pietūkušu locītavu skaits, sāpīgu/jutīgu locītavu skaits, daktilīts un entezijs).

Radiogrāfiskā atbildes reakcija

PsA001 klīniskajā pētījumā strukturālā bojājuma progresēšanas kavēšana tika vērtēta radiogrāfiski un izteikta kā izmaiņas modificētā kopējā *Sharp* skalā (*mTSS*) un tās sastāvdaļās, erozijas punktu skaita un locītavas spraugas sašaurināšanās (*LSS*) punktu skaita pārmaiņas 24. nedēļā, salīdzinot ar pētījuma sākumu. *mTSS* skala tika modificēta atbilstoši psoriātiskam artrītam, pievienojot roku distālās starpfalangu locītavas. Nosakot pēc izmaiņām kopējā *mTSS* skalā no pētījuma sākuma, ārstēšana ar Cimzia kavēja radiogrāfisku pārmaiņu progresēšanu 24. nedēļā, salīdzinot ar placebo ārstēšanu (*LS* vidējais [$\pm$ SE] rādītājs bija 0,28 [$\pm$ 0,07] placebo grupā, salīdzinot ar 0,06 [$\pm$ 0,06] Cimzia visās devu grupās; $p=0,007$). Pacientu apakšgrupā ar paaugstinātu radiogrāfisko izmaiņu progresēšanas risku (pacienti ar *mTSS* rādītāju >6 pētījuma sākumā), lietojot Cimzia, radiogrāfisko izmaiņu progresēšanas kavēšana saglabājās līdz pat 48. nedēļai. Pacientiem, kuri palika pētījumā, radiogrāfisko izmaiņu progresēšanas kavēšana saglabājās 216 nedēļas.

Fizisko funkciju atbildes reakcija un ar veselību saistītie rezultāti

PsA001 klīniskajā pētījumā pacienti, kas saņēma Cimzia, ziņoja par būtisku fizisko funkciju uzlabošanos, vērtējot pēc Veselības stāvokļa novērtējuma aptaujas (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (HAQ-DI)), uzlabošanos attiecībā uz sāpēm, vērtējot pēc Pacienta artrīta sāpju novērtējuma aptaujas (PAAP) un attiecībā uz nogurumu (nespēku), vērtējot pēc Noguruma novērtējuma skalas (*Fatigue Assessment Scale – FAS*), salīdzinot ar placebo grupu. Pacienti, kas saņēma Cimzia, ziņoja par būtisku uzlabošanos attiecībā uz ar veselību saistīto dzīves kvalitāti, vērtējot pēc psoriātiska artrīta dzīves kvalitātes (PsQoL) un SF-36 Fizisko un psihisko komponentu skalām, un attiecībā uz produktivitāti darbā un māsaimniecībā saistībā ar psoriātisku artrītu, atbilstoši Darba produktivitātes aptaujai (*Work Productivity Survey*), salīdzinot ar placebo grupu. Pacientiem, kuri turpināja pētījumu, uzlabojumi visos augstākminētajos rādītājos saglabājās 216 nedēļas.

Perēkļveida psoriāze

Cimzia efektivitāte un drošums tika novērtēts divos placebo kontrolētos pētījumos (CIMPASI-1 un CIMPASI-2) un vienā placebo un aktīvi kontrolētā pētījumā (CIMPACT) pacientiem, kuru vecums bija ≥ 18 gadiem un kuriem bija vidēji smaga līdz smaga hroniska perēkļveida psoriāze vismaz 6 mēnešus. Pacientiem psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indeksa (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) rādītājs bija ≥ 12 , ķermeņa virsmas laukuma (body surface area, BSA) iesaiste bija $\geq 10\%$, ārstu kopējā novērtējuma (Physician Global Assessment, PGA) rādītājs bija ≥ 3 , kā arī viņi bija sistēmiskas terapijas un/vai fototerapijas, un/vai ķīmijfototerapijas kandidāti. Pacienti, kuriem sākotnēji nebija atbildes reakcijas uz nevienu iepriekš veiktu bioloģisku terapiju (definēta kā atbildes reakcijas trūkums ārstēšanas pirmo 12 nedēļu laikā), tika izslēgti no III fāzes pētījumiem (CIMPASI-1, CIMPASI-2 un CIMPACT). Cimzia efektivitāte un drošums tika izvērtēts, salīdzinot ar etanerceptu pētījumā CIMPACT.

Pētījumos CIMPASI-1 un CIMPASI-2 citi novērtētie primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija to pacientu daļa, kas sasniedza rezultātu PASI 75 un PGA “tīrs” vai “gandrīz tīrs” (ar vismaz 2 punktu samazinājumu salīdzinājumā ar sākuma stāvokli) 16. nedēļā. Pētījumā CIMPACT primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija to pacientu daļa, kas sasniedza rezultātu PASI 75 12. nedēļā. PASI75 un PGA 16. nedēļā bija galvenie sekundārie mērķa kritēriji. PASI 90 16. nedēļā bija galvenais sekundārais mērķa kritērijs visos 3 pētījumos.

Pētījumos CIMPASI-1 un CIMPASI-2 tika attiecīgi novērtēti 234 un 227 pacienti. Abos pētījumos pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo vai Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām (pēc sākotnējās piesātinošās Cimzia 400 mg devas 0., 2. un 4. nedēļā) vai Cimzia 400 mg ik pēc 2 nedēļām. 16. nedēļā tie pacienti, kas bija randomizēti Cimzia saņemšanai, un kuri sasniedza atbildes reakciju PASI 50,

turpināja saņemt Cimzia līdz 48. nedēļai ar to pašu randomizācijā noteikto devu. Pacienti, kas sākotnēji bija randomizēti placebo saņemšanai, un kuri sasniedza atbildes reakciju PASI 50, bet nerasniedza atbildes reakciju PASI 75 16. nedēļā, saņēma Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām (ar piesātinošo Cimzia 400 mg devu 16., 18. un 20. nedēļā). Pacienti ar neadekvātu atbildes reakciju 16. nedēļā (PASI 50 nereaģējošie) bija piemēroti, lai saņemtu Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām atklātā veidā līdz maksimāli 128 nedēļām.

Pētījumā CIMPACT tika novērtēti 559 pacienti. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo vai Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām (pēc sākotnējās piesātinošās Cimzia 400 mg devas 0., 2. un 4. nedēļā) vai Cimzia 400 mg ik pēc 2 nedēļām līdz 16. nedēļai, vai etanerceptu 50 mg divreiz nedēļā līdz 12. nedēļai.

Pacienti, kas sākotnēji bija randomizēti Cimzia saņemšanai, un kuri sasniedza atbildes reakciju PASI 75 16. nedēļā, tika atkārtoti randomizēti, pamatojoties uz sākotnējo devu shēmu. Pacienti, kas saņēma Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām, atkārtoti tika randomizēti, lai saņemtu Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām, Cimzia 400 mg devu ik pēc 4 nedēļām vai placebo. Pacienti, kas saņēma Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām, atkārtoti tika randomizēti, lai saņemtu Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām, Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām vai placebo. Pacienti tika novērtēti dubultmaskētā placebo kontrolētā veidā līdz 48. nedēļai. Visi pacienti, kas nerasniedza atbildes reakciju PASI 75 16. nedēļā, piedalījās izņēmuma grupā un saņēma Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām atklātā veidā līdz maksimāli 128 nedēļām.

Visos trīs pētījumos aklajam 48 nedēļu uzturēšanas periodam sekoja 96 nedēļu atklātas ārstēšanas periods pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija uz PASI 50 48. nedēļā. Visi šie pacienti, ieskaitot tos, kuri saņēma Cimzia 400 mg ik pēc 2 nedēļām, uzsāka atklāto periodu, lietojot Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām.

Pacienti galvenokārt bija vīrieši (64%) un kaukāzieši (94%) ar vidējo vecumu 45,7 gadi (no 18 līdz 80 gadiem); no tiem 7,2% bija > 65 gadus veci.

No 850 pacientiem, kas šajos placebo kontrolētajos pētījumos tika randomizēti, lai saņemtu placebo vai Cimzia, 29% pacientu iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju psoriāzes ārstēšanai. 47% iepriekš bija saņēmuši fototerapiju vai ķīmijfototerapiju, un 30% iepriekš bija saņēmuši bioloģisku terapiju psoriāzes ārstēšanai. No 850 pacientiem 14% bija saņēmuši vismaz vienu TNF antagonistu, 13% bija saņēmuši anti IL-17 un 5% bija saņēmuši anti-IL 12/23. Astoņpadsmit procentu pacientu ziņoja par psoriātiska artrīta vēsturi pētījuma sākumā. Pētījuma sākumā PASI vidējais rādītājs bija 20 un tas bija diapazonā no 12 līdz 69. Pētījuma sākumā PGA rādītājs bija no vidēji smaga (70%) līdz smagam (30%). Pētījuma sākumā vidējais BSA bija 25% un tas bija diapazonā no 10% līdz 96%.

Klīniskā atbildes reakcija 16. un 48. nedēļā

Galvenie pētījumu CIMPASI-1 un CIMPASI-2 rezultāti ir parādīti 12. tabulā.

12. tabula. Klīniskā atbildes reakcija pētījumos CIMPASI-1 un CIMPASI-2 16. un 48. nedēļā

	16. nedēļa			48. nedēļa	
CIMPASI-1					
	Placebo N=51	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=95	Cimzia 400 mg Q2W N=88	Cimzia 200 mg Q2W N=95	Cimzia 400 mg Q2W N=88
PGA “tīrs” vai “gandrīz tīrs” ^{b)}	4,2%	47,0%*	57,9%*	52,7%	69,5%
PASI 75	6,5%	66,5%*	75,8%*	67,2%	87,1%
PASI 90	0,4%	35,8%*	43,6%*	42,8%	60,2%
CIMPASI-2					
	Placebo N=49	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=91	Cimzia 400 mg Q2W N=87	Cimzia 200 mg Q2W N=91	Cimzia 400 mg Q2W N=87

PGA "tīrs" vai "gandrīz tīrs" ^{b)}	2,0%	66,8%*	71,6%*	72,6%	66,6%
PASI 75	11,6%	81,4%*	82,6%*	78,7%	81,3%
PASI 90	4,5%	52,6%*	55,4%*	59,6%	62,0%

^{a)} Cimzia 200 mg deva, kas lietota ik pēc 2 nedēļām, pirms tam saņemot piesātinošo 400 mg devu 0., 2., 4. nedēļā.

^{b)} PGA 5 kategoriju skala. Veiksmīga ārstēšana ("tīrs" (0) vai "gandrīz tīrs" (1)) tika noteikta, ja nebija psoriāzes pazīmju vai bojātās vietas bija dabiskā līdz rozā krāsā, bez perēkļveida sabiezējuma un bez fokālas zvīņošanās vai ar minimālu zvīņošanos.

* Cimzia salīdzinājumā ar placebo: $p < 0,0001$.

PASI and PGA atbildes reakcijas rādītāji un p vērtības tika novērtētas, pamatojoties uz loģistisku regresijas modeli, kurā trūkstošie dati tika aplēsti, izmantojot vairākkārtējas aplēses, pamatojoties uz MCMC metodi. Pacienti, kuri bija izvairījušies no ārstēšanas vai izstājušies (pamatojoties uz atbildes reakciju: PASI 50 nav sasniegts), 48. nedēļā tika uzskatīti kā nereaģējoši.

Rezultāti ir no randomizētā kopuma.

Galvenie pētījuma CIMPACT rezultāti ir parādīti 13. tabulā.

13. tabula. Klīniskā atbildes reakcija pētījumā CIMPACT 12. un 16. nedēļā

	12. nedēļa				16. nedēļa		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg Q2W N=167	Etanecerpsts 50 mg BiW N=170	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W N=165	Cimzia 400 mg Q2W N=167
PASI 75	5%	61,3%* [§]	66,7%* ^{§§}	53,3%	3,8%	68,2%*	74,7%*
PASI 90	0,2%	31,2%*	34,0%*	27,1%	0,3%	39,8%*	49,1%*
PGA tīrs vai gandrīz tīrs ^{b)}	1,9%	39,8%**	50,3%*	39,2%	3,4%	48,3%*	58,4%*

^{a)} Cimzia 200 mg deva, kas lietota ik pēc 2 nedēļām, pirms tam saņemot piesātinošo 400 mg devu 0., 2., 4. nedēļā.

^{b)} PGA 5 kategoriju skala. Veiksmīga ārstēšana ("tīrs" (0) vai "gandrīz tīrs" (1)) tika noteikta, ja nebija psoriāzes pazīmju vai bojātās vietas bija dabiskā līdz rozā krāsā, bez perēkļveida sabiezējuma un bez fokālas zvīņošanās vai ar minimālu zvīņošanos.

* Cimzia salīdzinājumā ar placebo: $p < 0,0001$.

[§] Cimzia 200 mg deva ik pēc 2 nedēļām izrādījās līdzvērtīga etanecerpsta 50 mg devai divreiz nedēļā (atšķirība starp etanecerpstu un Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām bija 8,0%, 95% TI -2,9, 18,9), pamatojoties uz iepriekš noteiktu līdzvērtīguma novērtējuma robežu 10%).

^{§§} Cimzia 400 mg deva ik pēc 2 nedēļām izrādījās pārāka par etanecerpsta 50 mg devu divreiz nedēļā ($p < 0,05$).

** Cimzia salīdzinājumā ar placebo: $p < 0,001$. Atbildes reakciju rādītāji un p vērtības, pamatojoties uz loģistisku regresijas modeli. Trūkstošie dati tika aplēsti, izmantojot vairākkārtējas aplēses, pamatojoties uz MCMC metodi.

Rezultāti ir no randomizētā kopuma.

Visos trīs pētījumos PASI 75 atbildes reakciju rādītāji "tīrs" vai "gandrīz tīrs" bija ievērojami lielāki Cimzia grupā salīdzinājumā ar placebo, sākot no 4. nedēļas.

Abas Cimzia devas pierādīja savu efektivitāti salīdzinājumā ar placebo neatkarīgi no vecuma, dzimuma, svara, KMI, psoriāzes slimības ilguma, iepriekšējās ārstēšanas ar sistēmisku terapiju un iepriekšējās ārstēšanas ar bioloģiskiem līdzekļiem.

Atbildes reakcijas uzturēšana

Pētījumu CIMPASI-1 un CIMPASI-2 integrētā analizē pacientiem, kuriem bija PASI 75 atbildes reakcija 16. nedēļā, un kuri saņēma Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām (N=134 no 175

randomizētām pētāmajām personām) vai Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām (N=132 no 186 randomizētām pētāmajām personām), 48. nedēļā atbildes reakcijas uzturēšana attiecīgi bija 98,0% un 87,5%. Pacienti, kuriem PGA rādītājs bija „tīrs” vai „gandrīz tīrs” 16. nedēļā, un kuri saņēma Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām (N=103 no 175) vai Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām (N=95 no 186), 48. nedēļā atbildes reakcijas uzturēšana attiecīgi bija 85,9% un 84,3%.

Pēc papildu 96 nedēļu atklātās ārstēšanas (144. nedēļā) tika novērtēta atbildes reakcijas uzturēšana. Divdesmit viens procents no visām randomizētajām pētāmajām personām nokļuva novērošanā pirms 144. nedēļas. Aptuveni 27% no pētījumu pabeigušajām pētāmajām personām, kuras uzsāka atklāto ārstēšanu laikā no 48. līdz 144. nedēļai ar Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām, devu atbildes reakcijas uzturēšanai palielināja līdz Cimzia 400 mg ik pēc 2 nedēļām. Analīzē, kurā visi pacienti ar neveiksmīgu ārstēšanu tika uzskatīti par nereagējošiem, Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām ārstēšanas grupas atbildes reakcijas uzturēšana attiecīgajam mērķa kritērijam pēc papildu 96 nedēļu atklātās terapijas bija 84,5% PASI 75 pētījuma dalībniekiem, kuri bija reagējuši 16. nedēļā, un 78,4% PGA „tīrs” vai „gandrīz tīrs”. Cimzia 400 mg ik pēc 2 nedēļām ārstēšanas grupas, kura uzsāka atklāto periodu ar Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām, atbildes reakcijas uzturēšana bija 84,7% PASI 75 pētāmajām personām, kuras reagēja 16. nedēļā, un 73,1% PGA „tīrs” vai „gandrīz tīrs”.

Šie atbildes reakcijas rādītāji pamatojās uz loģistisku regresijas modeli, kurā trūkstošie dati tika aplēsti 48 vai 144 nedēļu ilgā periodā, izmantojot vairākkārtējas aplēses (MCMC metode) apvienojumā ar NRI neveiksmīgām ārstēšanām.

Pētījumā CIMPACT pacientiem ar PASI 75 atbildes reakciju 16. nedēļā, kuri bija saņēmuši Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām un tika atkārtoti randomizēti, lai saņemtu Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām, Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām vai placebo, 48. nedēļā bija lielāks PASI 75 atbildes reakciju procentuālais lielums Cimzia grupās, salīdzinot ar placebo (attiecīgi 98,0%, 80,0% un 36,0%). Arī pacientiem ar PASI 75 atbildes reakciju 16. nedēļā, kuri bija saņēmuši Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām un tika atkārtoti randomizēti, lai saņemtu Cimzia 400 mg devu ik pēc 4 nedēļām, Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām vai placebo, 48. nedēļā bija lielāks PASI 75 atbildes reakciju procentuālais lielums Cimzia grupās, salīdzinot ar placebo (attiecīgi 88,6%, 79,5% un 45,5%). Trūkstošiem datiem tika izmantota Non-responder Imputation (NRI) metode.

Dzīves kvalitāte / pacientu ziņotie galarezultāti

Pētījumos CIMPASI-1 un CIMPASI-2 16. nedēļā novēroja statistiski nozīmīgu dermatoloģiskās dzīves kvalitātes indeksa (Dermatology Life Quality Index, DLQI) uzlabojumu pret sākumstāvokli, salīdzinot ar placebo. Vidējie samazinājumi (uzlabojumi) DLQI, salīdzinot ar sākumstāvokli 16. nedēļā bija robežās no -8,9 līdz -11,1 ar Cimzia 200 mg ik pēc 2 nedēļām, no -9,6 līdz -10,0 ar Cimzia 400 mg ik pēc 2 nedēļām, salīdzinot ar placebo -2,9 līdz -3,3.

Bez tam 16. nedēļā ārstēšana ar Cimzia tika saistīta ar lielāku pacientu procentuālo daļu, kas sasniedza DLQI rādītāju 0 vai 1 (Cimzia 400 mg deva ik pēc 2 nedēļām, attiecīgi 45,5% un 50,6%; Cimzia 200 mg deva ik pēc 2 nedēļām, attiecīgi 47,4% un 46,2%, salīdzinot ar placebo, kam bija attiecīgi 5,9% un 8,2%).

DLQI indeksa uzlabojumi saglabājās vai nedaudz samazinājās līdz 144. nedēļai.

Ar Cimzia ārstētie pacienti ziņoja par lielāku uzlabojumu slimnīcu trauksmes un depresijas skalā HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale), salīdzinājumā ar placebo.

Imūngenitāte

Turpmāk sniegtie dati atspoguļo to pacientu procentuālo īpatsvaru, kuru testa rezultāti tika uzskatīti par pozitīviem attiecībā uz antivielām pret certolizumaba pegolu ar ELISA, un pēc tam izmantojot jutīgāku metodi, un ir ļoti atkarīgi no testa jutīguma un specifiskuma. Novērotā antivielu (ieskaitot neitralizējošās antivielas) pozitivitātes sastopamība testā ir ļoti atkarīga no vairākiem faktoriem, ieskaitot testa jutīgumu un specifiskumu, testēšanas metodoloģiju, paraugu apstrādi, paraugu ņemšanas

laiku, vienlaicīgi lietotajām zālēm un pamatslimībām. Šo iemeslu dēļ antiviēlu pret certolizumaba pegolu sastopamības salīdzinājums zemāk aprakstītajos pētījumos ar antiviēlu sastopamību citos pētījumos vai pret citām zālēm var būt maldinošs.

Reimatoīdais artrīts

RA placebo kontrolētos klīniskos pētījumos kopējais pacientu īpatsvars ar antiviēlām pret Cimzia, kas bija nosakāmas vismaz 1 gadījumā, bija 9,6%. Aptuveni vienai trešdaļai pacientu, kam bija pozitīvs antiviēlu noteikšanas izmeklēšanas rezultāts, bija antiviēlas ar neitralizējošu aktivitāti *in vitro*. Pacienti, kas vienlaikus tika ārstēti arī ar imūno sistēmu nomācošiem līdzekļiem (MTX), antiviēlas radās retāk nekā pacientiem, kas pētījuma sākumā nelietoja imūno sistēmu nomācošus līdzekļus. Antiviēlu veidošanās bija saistīta ar mazāku zāļu koncentrāciju plazmā un, dažiem pacientiem – arī ar samazinātu to efektivitāti.

2 ilgtermiņa (iedarbība līdz 5 gadiem) atklātos pētījumos, kopējais procentuālais pacientu īpatsvars ar antiviēlām pret Cimzia, kas bija nosakāmas vismaz vienā gadījumā, bija 13% (8,4% no kopējā pacientu īpatsvara bija pārejoša antiviēlu veidošanās un papildus 4,7% bija pastāvīga antiviēlu veidošanās pret Cimzia). Kopējais procentuālais pacientu īpatsvars, kam bija pozitīvs antiviēlu noteikšanas izmeklēšanas rezultāts ar pastāvīgi samazinātu zāļu koncentrāciju plazmā, tika noteikts 9,1%. Līdzīgi kā placebo kontrolētos pētījumos, dažiem pacientiem pozitīvu antiviēlu veidošanās bija saistīta ar samazinātu efektivitāti.

Farmakodinamiskais modelis, kas pamatots ar III fāzes pētījuma datiem, paredz, ka aptuveni 15% pacientu veidojas antiviēlas 6 mēnešos, lietojot ieteicamās devas (200 mg ik 2. nedēļu, pēc piesātinošas devas) un bez vienlaicīgas MTX lietošanas. Šis skaitlis samazinās, palielinot vienlaicīgi lietotā MTX devas. Šie dati atbilst novērotajiem datiem.

Psoriātisks artrīts

III fāzes placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pacientiem ar psoriātisku artrītu kopējais procentuālais pacientu īpatsvars ar antiviēlām pret Cimzia, kas bija nosakāmas vismaz vienā gadījumā līdz 24. nedēļai, bija 11,7%. Antiviēlu veidošanās bija saistīta ar samazinātu zāļu koncentrāciju plazmā.

Visa pētījuma laikā (eksponācijas ilgums līdz pat 4 gadiem) kopējais procentuālais pacientu īpatsvars ar antiviēlām pret Cimzia, kas bija nosakāmas vismaz vienā gadījumā, bija 17,3% (8,7% antiviēlu veidošanās bija pārejoša un 8,7% antiviēlu veidošanās pret Cimzia bija pastāvīga). Tika aprēķināts, ka kopējais procentuālais pacientu īpatsvars, kuri bija antiviēlu pozitīvi, ar pastāvīgu zāļu koncentrācijas samazinājumu plazmā bija 11,5%.

Perēķļveida psoriāze

III fāzes placebo un aktīvi kontrolētos pētījumos to pacientu procentuālais daudzums, kam bija pozitīvas antiviēlas pret Cimzia vismaz vienā gadījumā ārstēšanas laikā līdz 48. nedēļai, bija 8,3% (22/265) un 19,2% (54/281) pacientiem, kas attiecīgi saņēma Cimzia 400 mg devu ik pēc 2 nedēļām un Cimzia 200 mg devu ik pēc 2 nedēļām. Pētījumos CIMPASI-1 un CIMPASI-2 sešdesmit pacientiem bija pozitīvs antiviēlu tests, 27 no šiem pacientiem tās tika novērtētas kā neitralizējošas un tests bija pozitīvs. Pirmie pozitīvie antiviēlu testi atklātās ārstēšanas periodā tika novēroti 2,8% (19/668) pacientu. Pozitīvs antiviēlu tests tika saistīts ar samazinātu zāļu koncentrācijas daudzumu plazmā un dažiem pacientiem ar samazinātu efektivitāti.

Aksiāls spondilartrīts

AS001

AS001 III fāzes placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pacientiem ar aksiālu spondilartrītu (ankilozējošā spondilīta un aksiālā spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma subpopulācijas) kopējais procentuālais pacientu īpatsvars ar antiviēlām pret Cimzia, kas bija nosakāmas vismaz vienā gadījumā līdz 24. nedēļai, bija 4,4%. Antiviēlu veidošanās bija saistīta ar pazeminātu zāļu koncentrāciju plazmā.

Visa pētījuma laikā (līdz pat 192 nedēļām) kopējais procentuālais pacientu īpatsvars ar antiviēlām pret Cimzia, kas bija nosakāmas vismaz vienā gadījumā, bija 9,6% (4,8% antiviēlu veidošanās bija

pārejoša un 4,8% antivielu veidošanās pret Cimzia bija pastāvīga). Tika aprēķināts, ka kopējais procentuālais pacientu īpatsvars, kuri bija antivielu pozitīvi, ar pastāvīgi pazeminātu zāļu koncentrāciju plazmā bija 6,8%.

AS0006 un C-OPTIMISE

AS0006 pētījumā (un pēc tam arī C-OPTIMISE pētījumā) pirmo reizi tika izmantots jutīgāks un pret zālēm noturīgs tests, kā rezultātā lielākai daļai paraugu bija nosakāmas antivielas pret Cimzia un līdz ar to tika konstatēta lielāka pacientu, kas klasificējami kā pacienti ar pozitīvu antivielu testu, sastopamība. AS0006 kopējais pacientu skaits, kuriem bija pozitīvs rezultāts attiecībā uz antivielām pret Cimzia, bija 97% (248/255 pacientiem) pēc līdz 52 nedēļu ilgas ārstēšanas. Tikai augstākie titri bija saistīti ar samazinātu Cimzia līmeni plazmā, taču netika novērota ietekme uz efektivitāti. Līdzīgi rezultāti attiecībā uz antivielām pret Cimzia tika novēroti C-OPTIMISE. C-OPTIMISE rezultāti arī liecināja, ka devas samazināšana līdz Cimzia 200 mg ik pēc 4 nedēļām nemainīja imūngenitātes rezultātus.

Aptuveni 22% (54/248) no pacientiem pētījumā AS0006, kuriem jebkad bija pozitīvs Cimzia antivielas rezultāts, bija antivielas kas tika klasificētas kā neitralizējošas. Antivielu neitralizējošais stāvoklis C-OPTIMISE netika vērtēts.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Certolizumaba pegola koncentrācija plazmā plašā intervālā bija proporcionāla devai. Novērotā farmakokinētika pacientiem ar reimatoīdo artrītu un psoriāzi bija līdzvērtīga veseliem cilvēkiem.

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas ievadīšanas maksimālā certolizumaba pegola koncentrācija plazmā tika novērota laikā no 54 līdz 171 stundai pēc ievadīšanas. Salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, certolizumaba pegola biopieejamība (F) pēc subkutānas ievadīšanas ir aptuveni 80% (intervālā no 76% līdz 88%).

Izkliede

Pacientu ar reimatoīdo artrītu populācijas farmakokinētikas analīzē tika noteikts, ka šķietamais izkļiedes tilpums (V/F) ir 8,01 l un 4,71 l pacientu ar perēkļveida psoriāzi populācijas farmakokinētikas analīzē.

Biotransformācija un eliminācija

PEGilēšana, kovalenta PEG polimēru pievienošana peptīdiem, aizkavē šo savienojumu izvadīšanu no asinsrites ar dažādu mehānismu, tai skaitā, samazināta renālā klīrensa, samazinātas proteolīzes un samazinātas imūngenitātes, palīdzību. Tā certolizumaba pegols ir antivielas Fab' fragments, kas konjugēts ar PEG, lai pagarinātu Fab' terminālo eliminācijas pusperiodu plazmā līdz vērtībai, kas pielīdzināma nešķeltas antivielas produktam. Terminālās eliminācijas fāzes pusperiods ($t_{1/2}$) visām pārbaudītajām devām bija 14 dienas.

Reimatoīdā artrīta populācijas farmakokinētikas analīzē noteiktais klīrenss pēc subkutānas ievadīšanas bija 21,0 ml/h ar 30,8% mainību dažādiem pētījuma dalībniekiem (CV) un 22,0% mainību vienam pētījuma dalībniekam dažādā laikā. Analizējot ar iepriekš norādīto ELISA metodi, antivielas pret certolizumaba pegolu izraisīja klīrensa palielināšanos aptuveni trīs reizes. Salīdzinot ar personām, kuru ķermeņa masa ir 70 kg, klīrenss ir par 29% zemāks un par 38% augstāks, attiecīgi RA pacientiem ar ķermeņa masu 40 kg un 120 kg. Klīrenss pēc subkutānas devas pacientiem ar psoriāzi bija 14 ml/h ar 22,2% (CV) mainību dažādiem pētījuma dalībniekiem.

Fab' fragmenti veido olbaltumvielu savienojumus un ir sagaidāms, ka tiks degradēti ar proteolīzi peptīdos un aminoskābēs. Dekonjugēts PEG komponents tiek ātri izvadīts no plazmas un nezināms daudzums izdalās caur nierēm.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Speciāli klīniskie pētījumi, lai novērtētu nieru darbības traucējumu ietekmi uz certolizumaba pegola vai tā PEG frakcijas farmakokinētiku, nav veikti. Taču populāciju farmakokinētikas analīze pētījuma dalībniekiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem neliecina par kreatinīna klīrensa ietekmi. Dati nav pietiekami, lai sniegtu devas ieteikumu vidēji smagu un smagu nieru darbības traucējumu gadījumā. Sagaidāms, ka certolizumaba pegola PEG frakcijas farmakokinētika būs atkarīga no nieru darbības, taču tā nav vērtēta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Speciāli klīniskie pētījumi, lai novērtētu aknu darbības traucējumu ietekmi uz certolizumaba pegola farmakokinētiku, nav veikti.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 g.v.)

Speciāli klīniskie pētījumi, kuros piedalītos gados vecāki pacienti, nav veikti. Taču reimatoīdā artrīta pacientu populācijas farmakokinētikas analīzē, kurā 78 pētījuma dalībnieki (13,2% populācijas) bija vismaz 65 gadus veci, un vecākais pētījuma dalībnieks bija 83 gadu vecs, vecuma ietekmi nenovēroja. Populācijas farmakokinētikas analīzē pieaugušiem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi netika novērota vecuma ietekme.

Grūtniecība

Klīniskā pētījumā 21 sieviete saņēma Cimzia uzturošo devu 200 mg vai 400 mg ik pēc 2 nedēļām vai 400 mg ik pēc 4 nedēļām grūtniecības laikā un vismaz 13 nedēļas pēc dzemdībām (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pamatojoties uz populācijas FK modelēšanu novērtētā Cimzia sistēmiskās iedarbības mediāna pētītajām devu shēmām bija par 22 % (AUC) un 36 % (C_{min}) zemāka grūtniecības laikā (vislielākā samazināšanās novērota trešajā trimestrī), salīdzinot ar pēcdzemdību periodu vai personām, kuras nav grūtnieces.

Lai gan certolizumaba pegola koncentrācija plazmā grūtniecības laikā bija zemāka nekā pēcdzemdību periodā, tā joprojām bija koncentrācijau diapazonā, kas novērots pieaugušām pacientēm, kas nav grūtnieces un kurām ir psoriāze, axSpA un reimatoīdai artrīts.

Dzimums

Dzimums neietekmēja certolizumaba pegola farmakokinētiku. Par cik klīrenss samazinās, samazinoties ķermeņa masai, sievietes var būt vairāk pakļautas certolizumaba pegola sistēmiskai iedarbībai.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Pamatojoties uz II fāzes un III fāzes klīnisko pētījumu datiem par pacientiem ar reimatoīdo artrītu, tika noteikta populācijas iedarbības un atbildes reakcijas saistība starp vidējo certolizumaba pegola koncentrāciju plazmā devu intervālā (C_{vid}) un efektivitāti (ACR 20 atbildes reakcijas definīcijai).

Tipiska C_{vid} , kas rada pusi no maksimālās ACR 20 atbildes reakcijas varbūtības (EC50), bija 17 µg/ml (95% TI: 10-23 µg/ml). Līdzīgi pamatojoties uz III fāzes klīniskā pētījuma datiem par pacientiem ar psoriāzi, tika noteikta populācijas iedarbības un atbildes reakcijas saistība starp certolizumaba pegola koncentrāciju plazmā un PASI ar EC90 11,1 µg/ml.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pivotālie neklīniskie drošuma pētījumi tika veikti ar makaka sugas mērķaķiem. Žurkām un mērķaķiem pēc devām, kas bija lielākas nekā cilvēkiem lietotās, histopatoloģiskos izmeklējumos daudzos orgānos (limfmezglos, injekcijas vietā, liesā, virsnierēs, dzemdē, dzemdes kaklā, smadzeņu asinsvadu pinumā, kā arī asinsvadu pinuma epitēlija šūnās) tika konstatēta šūnu, galvenokārt makrofāgu, vakuolizācija. Iespējams, ka šo atradi izraisīja PEG grupas uzņemšana šūnās. Vakuolizētu cilvēka makrofāgu funkcionālos pētījumos *in vitro* tika konstatēts, ka visas to pārbaudītās funkcijas bija saglabājušās. Pētījumi ar žurkām liecināja, ka >90% ievadītā PEG pēc vienas devas tika izvadīti 3 mēnešu laikā. Galvenais izvadīšanas ceļš bija ar urīnu.

Certolizumaba pegols krusteniski nereaģē ar grauzēju TNF. Tādēļ reproduktīvās toksicitātes pētījumi veikti ar homologisku reaģentu, kas atpazīst žurku TNF. Šo datu nozīme cilvēka riska vērtēšanai var būt ierobežota. Izmantojot grauzēju anti-žurku TNF α PEGilētu Fab' (cTN3 PF) pēc ilgstoša TNF α nomākuma, žurkām nenovēroja nevēlamu ietekmi uz mātītes veselību vai mātīšu auglību, embrija-augļa un peri- un postnatāliem reproduktivitātes radītājiem. Žurku tēviņiem novēroja samazinātu spermatozoīdu kustīgumu un noslieci uz mazāku spermatozoīdu skaitu.

Izkliedes pētījumos pierādīts, ka cTN3 PF iespēja nokļūt augļa vai mazuļa asinsritē cauri placentai un ar mātes pienu ir niecīga. Certolizumaba pegols nesaistās ar cilvēka zīdaiņa Fc receptoru (FcRn). Cilvēka slēgta loka placentārās barjeras modelī *ex vivo* iegūtie dati liecina par zemu vai niecīgu pāreju uz augļa nodalījumu. Turklāt, FcRn mediētas transcitozes eksperimentos šūnās, kurās transfektēts cilvēka FcRn, uzrādīja nenozīmīgu pānesi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Preklīniskos pētījumos netika konstatēta mutagēna vai klastogēna ietekme. Kancerogenitātes pētījumi ar certolizumaba pegolu nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs acetāts
Nātrijs hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Skatīt arī 6.4. apakšpunktu par uzglabāšanu istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt devu sadalītāja kārtidžu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Devu sadalītāja kārtidžus var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu periodu, ne ilgāk par 10 dienām, pasargājot no gaismas. Šī perioda beigās devu sadalītāja kārtidžus **ir jāizlieto vai jāizmet.**

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Viena ml devu sadalītāja kārtidžs satur pilnšļirci (I tipa stikls) ar virzuli (brombutila gumija).

Pilnšļirce satur 200 mg certolizumaba pegola. Adata aizsargierīce ir no stirola butadiēna gumijas, kas satur dabīgā lateksa gumijas atvasinājumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Iepakojums ar 2 devu sadalītāja kārtidžiem un 2 spirta tamponiem.

Vairāku devu iepakojums, kas satur 6 devu sadalītāja kārtidžus (3 iepakojumi pa 2) un 6 spirta tamponus (3 iepakojumi pa 2).

Vairāku devu iepakojums, kas satur 10 devu sadalītāja kārtidžus (5 iepakojumi pa 2) un 10 spirta tamponus (5 iepakojumi pa 2).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par rīkošanos

Plašāka informāciju par Cimzia devu sadalītāja kātridža sagatavošanu un lietošanu sniegta lietošanas instrukcijā un elektromehāniskās injekcijas ievadīšanas ierīces Ava lietošanas pamācībā.

Šīs zāles paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brisele
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 1. oktobris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 16. maijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

• **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jānodrošina, ka pirms Cimzia izrakstīšanas/lietošanas visi ārsti ir nodrošināti ar ārstiem paredzēto informāciju, kurā ietilpst:

- zāļu apraksts;
- pacienta atgādinājuma kartīte.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte (iepakojumam ar 2 pilnšļircēm un 2 spirta tamponiem)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
certolizumab pegol

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pilnšļirce satur 200 mg certolizumaba pegola vienā ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs acetāts, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām.
Papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē
2 vienreiz lietojamās pilnšļirces
2 spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Pilnšļirci uzglabāt ārējā kastītē. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brisele
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/544/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Cimzia 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**Vairāku devu iepakojums pa 6 (3 iepakojumi ar 2 pilnšļircēm un 2 spirta tamponiem)
(ar „Blue box”)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
certolizumab pegol

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pilnšļirce satur 200 mg certolizumaba pegola vienā ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs acetāts, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām.
Papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē
Vairāku devu iepakojums: 6 (3 x 2) vienreiz lietojamas pilnšļirces un 6 (3 x 2) spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Pilnšļirci uzglabāt ārējā kastītē. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brisele
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/544/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Cimzia 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**Vairāku devu iepakojums pa 10 (5 iepakojumi ar 2 pilnšļircēm un 2 spirta tamponiem)
(ar „Blue box”)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
certolizumab pegol

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pilnšļirce satur 200 mg certolizumaba pegola vienā ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs acetāts, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām.
Papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē
Vairāku devu iepakojums: 10 (5 x 2) vienreiz lietojamās pilnšļirces un 10 (5 x 2) spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Pilnšļirci uzglabāt ārējā kastītē. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brisele
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/544/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Cimzia 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPPOSMA IEPAKOJUMA

Starpiepakojuma kastīte vairāku devu iepakojumā pa 6 (2 pilnšļircēm un 2 spirta tamponiem) (bez „Blue box”)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
certolizumab pegol

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pilnšļirce satur 200 mg certolizumaba pegola vienā ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs acetāts, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām.
Papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē
2 vienreiz lietojamās pilnšļirces
2 spirta tamponi
Vairāku devu iepakojuma sastāvdaļas, nedrīkst pārdot atsevišķi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Pilnšļirci uzglabāt ārējā kastītē. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brisele
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/544/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Cimzia 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPPOSMA IEPAKOJUMA

Starpiepakojuma kastīte vairāku devu iepakojumā pa 10 (2 pilnšļircēm un 2 spirta tamponiem) (bez „Blue box”)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
certolizumab pegol

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pilnšļirce satur 200 mg certolizumaba pegola vienā ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija acetāts, nātrija hlorīds un ūdens injekcijām.
Papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē
2 vienreiz lietojamās pilnšļirces
2 spirta tamponi
Vairāku devu iepakojuma sastāvdaļas, nedrīkst pārdot atsevišķi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Pilnšļirci uzglabāt ārējā kastītē. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brisele
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/544/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Cimzia 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte (iepakojumam ar 2 pilnšļircēm ar adatas aizsargu un 2 spirta tamponiem)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
certolizumab pegol

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pilnšļirce satur 200 mg certolizumaba pegola vienā ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs acetāts, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām.
Papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē
2 vienreiz lietojamās pilnšļirces ar adatas aizsargu
2 spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai veselības aprūpes speciālistiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Pilnšļirci uzglabāt ārējā kastītē. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brisele
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/544/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Cimzia 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

TEKSTS UZ PĀPLĀTES PAMATNES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
certolizumab pegol

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

UCB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte (iepakojumam ar 2 pildspalvveida pilnšļircēm un 2 spirta tamponiem)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
certolizumab pegol

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pildspalvveida pilnšļirce satur 200 mg certolizumaba pegola vienā ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs acetāts, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām.
Papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (AutoClicks)
2 vienreiz lietojamās AutoClicks pildspalvveida pilnšļirces
2 spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Pildspalvveida pilnšļirci uzglabāt ārējā kastītē. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brisele
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/544/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Cimzia 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**Kastīte vairāku devu iepakojumam pa 6 (3 iepakojumi ar 2 pildspalvveida pilnšļircēm un 2 spirta tamponiem)
(ar „Blue box”)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
certolizumab pegol

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pildspalvveida pilnšļirce satur 200 mg certolizumaba pegola vienā ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs acetāts, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām.
Papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (AutoClicks)
Vairāku devu iepakojums: 6 (3 x 2) vienreiz lietojamās AutoClicks pildspalvveida pilnšļircēs un 6 (3 x 2) spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Pildspalvveida pilnšļirci uzglabāt ārējā kastītē. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brisele
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/544/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Cimzia 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**Kastīte vairāku devu iepakojumam pa 10 (5 iepakojumi ar 2 pildspalvveida pilnšļircēm un 2 spirta tamponiem)
(ar „Blue box”)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
certolizumab pegol

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pildspalvveida pilnšļirce satur 200 mg certolizumaba pegola vienā ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs acetāts, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām.
Papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (AutoClicks)
Vairāku devu iepakojums: 10 (5 x 2) vienreiz lietojamas AutoClicks pildspalvveida pilnšļirces un 10 (5 x 2) spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Pildspalvveida pilnšļirci uzglabāt ārējā kastītē. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Brisele

Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/544/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Cimzia 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPPOSMA IEPAKOJUMA

Starpiepakojuma kastīte vairāku devu iepakojumā pa 6 (2 pildspalvveida pilnšļircēm un 2 spirta tamponiem) (bez „Blue box”)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
certolizumab pegol

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pildspalvveida pilnšļirce satur 200 mg certolizumaba pegola vienā ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs acetāts, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām.
Papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (AutoClicks)
2 vienreiz lietojamas AutoClicks pildspalvveida pilnšļirces
2 spirta tamponi
Vairāku devu iepakojuma sastāvdaļas, nedrīkst pārdot atsevišķi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Pildspalvveida pilnšļirci uzglabāt ārējā kastītē. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Brisele

Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/544/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Cimzia 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPPOSMA IEPAKOJUMA

Starpiepakojuma kastīte vairāku devu iepakojumā pa 10 (2 pildspalvveida pilnšļircēm un 2 spirta tamponiem) (bez „Blue box”)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
certolizumab pegol

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pildspalvveida pilnšļirce satur 200 mg certolizumaba pegola vienā ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija acetāts, nātrija hlorīds un ūdens injekcijām.
Papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (AutoClicks)
2 vienreiz lietojamās AutoClicks pildspalvveida pilnšļirces
2 spirta tamponi
Vairāku devu iepakojuma sastāvdaļas, nedrīkst pārdot atsevišķi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Pildspalvveida pilnšļirci uzglabāt ārējā kastītē. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Brisele

Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/544/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Cimzia 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte (iepakojumi ar 2 devu sadalītāja kārtidžiem un 2 spirta tamponiem)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtidžā
certolizumab pegol

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens devu sadalītāja kārtidžs satur 200 mg certolizumaba pegola vienā ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs acetāts, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām.
Papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtidžā
2 vienreiz lietojamie devu sadalītāja kārtidži
2 spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesalsdēt.
Uzglabāt devu sadalītāja kārtidžu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brisele
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/544/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Cimzia 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte vairāku devu iepakojumam pa 6 (3 iepakojumi ar 2 devu sadalītāja kārtidžiem un 2 spirta tamponiem) (ar „Blue box”)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtidžā
certolizumab pegol

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens devu sadalītāja kārtidžs satur 200 mg certolizumaba pegola vienā ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija acetāts, nātrija hlorīds un ūdens injekcijām.
Papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtidžā
Vairāku devu iepakojums: 6 (3 x 2) vienreiz lietojamie devu sadalītāja kārtidži un 6 (3 x 2) spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt devu sadalītāja kārtidžu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brisele
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/544/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Cimzia 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte vairāku devu iepakojumam pa 10 (5 iepakojumi ar 2 devu sadalītāja kārtidžiem un 2 spirta tamponiem) (ar „Blue box”)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtidžā
certolizumab pegol

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens devu sadalītāja kārtidžs satur 200 mg certolizumaba pegola vienā ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs acetāts, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām.
Papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtidžā
Vairāku devu iepakojums: 10 (5 x 2) vienreiz lietojamie devu sadalītāja kārtidži un 10 (5 x 2) spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt devu sadalītāja kārtidžu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brisele
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/544/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Cimzia 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPPOSMA IEPAKOJUMA

Starpiepakojuma kastīte vairāku devu iepakojumā pa 6 (2 devu sadalītāja kārtidžiem un 2 spirta tamponiem) (bez „Blue box”)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtidžā
certolizumab pegol

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens devu sadalītāja kārtidžs satur 200 mg certolizumaba pegola vienā ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija acetāts, nātrija hlorīds un ūdens injekcijām.
Papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtidžā
2 vienreiz lietojamie devu sadalītāja kārtidži
2 spirta tamponi
Vairāku devu iepakojuma sastāvdaļas, nedrīkst pārdot atsevišķi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt devu sadalītāja kārtidžu ārējā kastītē, pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Brisele

Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/544/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Cimzia 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPPOSMA IEPAKOJUMA

Starpiepakojuma kastīte vairāku devu iepakojumā pa 10 (2 devu sadalītāja kārtidžiem un 2 spirta tamponiem) (bez „Blue box”)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtidžā
certolizumab pegol

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens devu sadalītāja kārtidžs satur 200 mg certolizumaba pegola vienā ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija acetāts, nātrija hlorīds un ūdens injekcijām.
Papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtidžā
2 vienreiz lietojamie devu sadalītāja kārtidži
2 spirta tamponi
Vairāku devu iepakojuma sastāvdaļas, nedrīkst pārdot atsevišķi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt devu sadalītāja kārtidžu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Brisele

Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/544/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Cimzia 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ UZLĪME ŠĻIRCEI/PILDSPALVAI/DEVU SADALĪTĀJA KĀRTRIDŽIEM
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Cimzia 200 mg injekcija
certolizumab pegol
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

1 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē certolizumab pegol

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Cimzia un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Cimzia lietošanas
3. Kā lietot Cimzia
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cimzia
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Jūsu ārsts izsniegs Jums Pacienta atgādinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju, kas Jums jāzina pirms Cimzia lietošanas un Cimzia terapijas laikā. Uzglabājiet šo Pacienta atgādinājuma kartīti kopā ar lietošanas instrukciju.

1. Kas ir Cimzia un kādam nolūkam to lieto

Cimzia aktīvā viela ir cilvēka antivielas fragments certolizumaba pegols. Antivielas ir olbaltumi, kas specifiski atpazīst citus olbaltumus un piesaistās pie tiem. Cimzia piesaistās specifiskam olbaltumam, ko sauc par audzēju nekrozes faktoru α (TNF α). Līdz ar to Cimzia bloķē šo TNF α un tiek samazinātas tādas iekaisīgas slimības kā reimatoīdais artrīts, aksiālais spondilartrīts, psoriātiskais artrīts un psoriāze. Zāles, kas piesaistās TNF α , tā arī sauc par TNF blokatoriem.

Cimzia lieto pieaugušajiem šādu iekaisuma izraisītu slimību ārstēšanai:

- **reimatoīdais artrīts;**
- **aksiāls spondilartrīts** (tostarp ankilozējošs spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma);
- **psoriātisks artrīts;**
- **perēkļveida psoriāze.**

Reimatoīdais artrīts

Cimzia lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu. Reimatoīdais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība. Ja Jums ir vidēji smags vai smags aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms var tikt lietotas citas zāles, visbiežāk metotreksāts. Ja pret šīm zālēm Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, Jums tiks nozīmēts Cimzia kombinācijā ar metotreksātu, lai ārstētu reimatoīdo artrītu. Ja ārsts nolemj, ka metotreksāta lietošana nav piemērota, var lietot tikai Cimzia.

Cimzia kombinācijā ar metotreksātu var lietot arī smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai, bez iepriekšējas metotreksāta vai citu zāļu lietošanas.

Cimzia kombinācijā ar metotreksātu tiek lietots, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus;
- palēninātu slimības izraisītu bojājumu attīstību locītavu skrimšļos un kaulos;
- uzlabotu fiziskās funkcijas un ikdienas veikspēju.

Ankilozējošs spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

Cimzia lieto, lai ārstētu smagu aktīvu ankilozējošu spondilītu un aksiālu spondilartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma (dažkārt dēvēts par bez radiogrāfiska apstiprinājuma aksiālu spondilartrītu). Šīs slimības ir mugurkaula iekaisuma slimības. Ja Jums ir ankilozējošs spondilīts vai bez radiogrāfiska apstiprinājuma aksiāls spondilartrīts, Jums vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja pret šīm zālēm Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, Jums tiks nozīmēts Cimzia, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus;
- uzlabotu fiziskās funkcijas un ikdienas veiktspēju.

Psoriātisks artrīts

Cimzia lieto, lai ārstētu aktīvu psoriātisku artrītu. Psoriātisks artrīts ir locītavu iekaisuma slimība, kas parasti noris vienlaikus ar psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātisks artrīts, Jums vispirms tiks lietotas citas zāles, visbiežāk metotreksāts. Ja pret šīm zālēm Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, Jums tiks nozīmēts Cimzia kombinācijā ar metotreksātu, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus;
- uzlabotu fiziskās funkcijas un ikdienas veiktspēju.

Ja ārsts nolemj, ka metotreksāta lietošana nav piemērota, var lietot tikai Cimzia.

Perēkļveida psoriāze

Cimzia izmanto, lai ārstētu vidēji smagu līdz smagu perēkļveida psoriāzi. Perēkļveida psoriāze ir iekaisīga ādas slimība, kas var ietekmēt arī galvas ādu un nagus.

Cimzia izmanto, lai samazinātu ādas iekaisumu un citas slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Cimzia lietošanas

NELIETOJIET Cimzia šādos gadījumos

- Ja Jums ir **ALERĢIJA** (paaugstināta jutība) pret certolizumaba pegolu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir smaga infekcija, arī aktīva **TUBERKULOZE (TB)**.
- Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga **SIRDS MAZSPĒJA**. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir bijusi vai ir nopietna sirds slimība.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Cimzia terapijas uzsākšanas pastāstiet savam ārstam, ja uz Jums attiecas kāds no šādiem gadījumiem.

Alerģiskas reakcijas

- Ja Jums rodas **ALERĢISKAS REAKCIJAS**, piemēram, spiedoša sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, pārtrauciet Cimzia lietošanu un **NEKAVĒJOTIES** sazinieties ar savu ārstu. Dažas no šīm reakcijām varētu rasties pēc pirmās Cimzia lietošanas.
- Ja Jums kādreiz ir bijusi alerģiska reakcija pret lateksu.

Infekcijas

- Ja Jums bijusi **ATKĀRTOTA** vai **OPORTŪNISTISKA INFEKCIJA** vai citi faktori, kas palielina infekcijas risku (piemēram, terapija ar imūno sistēmu nomācošiem līdzekļiem - zālēm, kas var samazināt Jūsu pretošanās spējas infekcijām).
- Ja Jums ir infekcija vai rodas tās simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums vai problēmas ar zobiem. Cimzia terapijas laikā infekcijas, tai skaitā smagas vai, retos gadījumos, dzīvībai bīstamas infekcijas, Jums var rasties daudz vieglāk.
- Tā kā pacientiem, kas ārstēti ar Cimzia, ziņots par **TUBERKULOZES (TB)** gadījumiem, ārsts pirms Cimzia terapijas sākšanas pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes izpausmes vai simptomi. Pārbaudes laikā ārsts izvaicās par Jūsu slimības vēsturi, pārbaude ietvers krūšu kurvja rentgenizmeklējumu un tuberkulīna raudzi. Jūsu Pacienta atgādinājuma kartītē jābūt reģistrētai šo izmeklējumu veikšanai. Ja tiks noteikta latentas (neaktīvas) tuberkulozes diagnoze, pirms

Cimzia lietošanas sākšanas Jums var būt jālieto atbilstoši prettuberkulozes līdzekļi. Retos gadījumos tuberkuloze var attīstīties terapijas laikā, pat ja esat saņēmis tuberkulozes profilaktisku ārstēšanu. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai esat bijis ciešā saskarē ar tuberkulozes pacientu. Ja Cimzia terapijas laikā vai pēc tās rodas tuberkulozes (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas mazināšanās, apātija, viegls drudzis) vai kādas citas infekcijas simptomi, nekavējoties informējiet par to savu ārstu.

- Ja Jums ir aktīva **VĪRUSA HEPATĪTA B (HBV)** infekcija vai esat tās nēsātājs, Cimzia var palielināt slimības reaktivēšanās risku cilvēkiem, kuri to nēsā. Ja tā notiek, Jums jāpārtrauc Cimzia lietošana. Pirms Cimzia lietošanas uzsākšanas Jūsu ārstam Jūs jāpārbauda uz vīrusa hepatītu B.

Sirds mazspēja

- Ja Jums ir viegla **SIRDS MAZSPĒJA** un tiek ārstēts ar Cimzia, Jūsu sirds mazspēja rūpīgi jāuzrauga ārstam. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijusi vai ir nopietna sirds slimība. Ja Jums rodas jauni sirds mazspējas simptomi (piemēram, elpas trūkums vai kāju pietūkums) vai pasliktinās esošie simptomi, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ārsts var lemt par Cimzia terapijas pārtraukšanu.

Vēzis

- Tas rodas retāk, taču pacientiem, kas ārstēti ar Cimzia vai citu TNF blokatoru, ziņots par dažu veidu **VĒŽA** gadījumiem. Cilvēkiem ar smagāku reimatoīdo artrītu, kuriem slimība bijusi ilgi, var būt lielāks risks saslimt ar vēzi, kas skar limfātisko sistēmu un ko sauc par limfomu, nekā vidēji. Ja lietojat Cimzia, šāds risks saslimt ar limfomu vai kādu citu vēža veidu var palielināties. Bez tam pacientiem, kas lieto Cimzia, novēroti retāki nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja Cimzia terapijas laikā vai pēc tās rodas jauni ādas bojājumi vai esošie ādas bojājumi maina izskatu, pastāstiet par to savam ārstam.
- Ir bijuši gadījumi, ka dažiem bērnu un pusaudžu vecuma pacientiem, kuri saņēma TNF blokatorus, attīstījās vēzis, tostarp arī neparastas vēža formas, kuru rezultātā dažkārt iestājās nāve (skatīt zemāk „Bērni un pusaudži”).

Citas slimības

- Ārstējot ar Cimzia, var palielināties vēža risks pacientiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), vai tiem, kas intensīvi smēķē. Ja Jums ir HOPS, vai arī intensīvi smēķējat, Jums jāpārrunā ar savu ārstu, vai ārstēšana ar TNF blokatoriem ir Jums piemērota.
- Ja Jums ir nervu sistēmas slimība, piemēram, multiplā skleroze, ārsts lems, vai drīkstat lietot Cimzia.
- Dažiem pacientiem organisms var neizstrādāt pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz organismam apkarot infekciju vai apstādināt asiņošanu. Ja Jums rodas drudzis, kas neizzūd, ļoti viegli rodas zilumi vai asiņošana vai izskatāties ļoti bāls, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Ārsts var lemt par Cimzia terapijas pārtraukšanu.
- Retāk var rasties slimības, ko sauc par vilkēdi, simptomi (piemēram, pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums). Ja Jums rodas šādi simptomi, sazinieties ar savu ārstu. Jūsu ārsts var ieteikt pārtraukt ārstēšanu ar Cimzia.

Vakcinēšana

- Pastāstiet ārstam, ja Jums bijusi vai ir paredzama vakcinācija. Cimzia lietošanas laikā Jūs nedrīkstat saņemt noteiktas (dzīvās) vakcīnas.
- Noteiktas vakcīnas var izraisīt infekcijas. Ja Jūs grūtniecības laikā saņēmat Cimzia, Jūsu bērnam var būt palielināts šādas infekcijas risks līdz apmēram pieciem mēnešiem pēc pēdējās devas, ko saņēmat grūtniecības laikā. Svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Cimzia lietošanu, lai viņi varētu nolemt, kad Jūsu bērnam jāsaņem kāda no vakcīnām.

Operācijas vai zobārstniecības manipulācijas

- Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs gatavojaties kādai operācijai vai zobārstniecības manipulācijai. Pastāstiet ķirurgam vai zobārstam, ka Jūs tiek ārstēti ar Cimzia un uzrādiet viņiem savu Pacienta atgādinājuma kartīti.

Bērni un pusaudži

Cimzia nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem jaunākiem par 18 gadu vecumu.

Citas zāles un Cimzia

Jūs **NEDRĪKSTAT** lietot Cimzia, ja lietojat sekojošus reimatoīdā artrīta ārstēšanai nepieciešamos līdzekļus:

- anakinru;
- abataceptu.

Ja Jums ir kādi jautājumi, vaicājiēt savam ārstam.

Cimzia var lietot kopā ar:

- metotreksātu;
- kortikosteroīdiem vai
- pretsāpju līdzekļiem, tai skaitā nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Cimzia lietošana grūtniecības laikā ir pieļaujama gadījumā, ja tas ir noteikti nepieciešams. Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, pārrunājiēt ar ārstu atbilstošas kontracepcijas lietošanu, kamēr saņemāt Cimzia. Sievietēm plānojot grūtniecību, kontracepcijas lietošana būtu jāturpina 5 mēnešus pēc pēdējās Cimzia devas.

Ja Jūs grūtniecības laikā saņemāt Cimzia, Jūsu bērnam var būt palielināts infekcijas rašanās risks. Svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Cimzia lietošanu pirms bērna saņem kādu vakcīnu (sīkāku informāciju skatīt punktā par vakcināciju).

Cimzia var lietot barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Cimzia var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšana ar Cimzia var izraisīt reiboni (tai skaitā vertigo, redzes traucējumus un nogurumu).

Cimzia satur nātriju acetātu un nātriju hlorīdu

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 400 mg devā, t.i., būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Cimzia

Vienmēr lietojiēt šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Reimatoīdais artrīts

- Sākuma deva pieaugušajiem ar reimatoīdo artrītu ir 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā.
- Tai seko uzturošā deva 200 mg katras 2 nedēļas. Ja Jums ir atbildes reakcija uz zālēm, ārsts var nozīmēt Jums alternatīvu uzturošo devu 400 mg katru ceturto nedēļu.
- Cimzia terapijas laikā metotreksāta lietošanu turpina. Ja ārsts nolemj, ka metotreksāta lietošana nav piemērota, var lietot tikai Cimzia.

Aksiāls spondilartrīts

- Sākuma deva pieaugušajiem ar aksiālu spondilartrītu ir 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā.
- Tai seko uzturošā deva 200 mg katru otro nedēļu (sākot no 6. nedēļas) vai 400 mg katru ceturto nedēļu (sākot no 8. nedēļas), kā norādījis ārsts. Ja esat saņēmis Cimzia vismaz 1 gadu un Jums ir

atbildes reakcija uz šīm zālēm, ārsts var nozīmēt mazāku uzturošo devu – 200 mg ik pēc 4 nedēļām.

Psoriātisks artrīts

- Sākuma deva pieaugušajiem ar psoriātisku artrītu ir 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā.
- Tai seko uzturošā deva 200 mg katras 2 nedēļas. Ja Jums ir atbildes reakcija uz zālēm, ārsts var nozīmēt Jums alternatīvu uzturošo devu 400 mg katru ceturto nedēļu.
- Cimzia terapijas laikā metotreksāta lietošanu turpina. Ja ārsts nolemj, ka metotreksāta lietošana nav piemērota, var lietot tikai Cimzia.

Perēkļveida psoriāze

- Sākuma deva pieaugušajiem ar perēkļveida psoriāzi ir 400 mg ik pēc 2 nedēļām (lieto 0., 2. un 4. nedēļā).
- Tai seko uzturošā deva 200 mg ik pēc 2 nedēļām vai 400 mg ik pēc 2 nedēļām, kā norādījis ārsts.

Kā ievada Cimzia

Cimzia Jums parasti ievadīs ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists. Cimzia Jums ievadīs ar vienu (200 mg deva) vai divām (400 mg deva) injekcijām zem ādas (subkutāni, saīsinājums: s.c.). Parasti tas tiek ievadīts augšstilbā vai vēderā. Tomēr injekciju neveic vietā, kur āda ir apsārtusi, ievainota vai sacietējusi.

Norādījumi par Cimzia injekcijas ievadīšanu sev pašam

Pēc atbilstošas apmācības ārsts var Jums atļaut injicēt Cimzia sev pašam. Norādījumus par Cimzia injicēšanu varat izlasīt šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ja ārsts Jums ir atļāvis injicēt zāles pašam, Jums jāsazinās ar savu ārstu, pirms turpināt injekciju ievadīšanu:

- pēc 12 nedēļām, ja Jums ir reimatoīdais artrīts, aksiāls spondilartrīts vai psoriātisks artrīts;
- pēc 16 nedēļām, ja Jums ir perēkļveida psoriāze.

Tas nepieciešams, lai ārsts varētu noteikt, vai Cimzia iedarbojas pareizi vai arī ir nepieciešams piemērot citu ārstēšanu.

Ja esat lietojis Cimzia vairāk nekā noteikts

Ja ārsts Jums atļāvis veikt injekcijas sev pašam, un Jūs nejauši esat ievadījis Cimzia biežāk, nekā noteikts, Jums par to jāpastāsta savam ārstam. Vienmēr ņemiet līdzi Pacienta atgādinājuma kartīti un Cimzia iepakojumu pat tad, ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Cimzia

Ja ārsts Jums atļāvis veikt injekcijas sev pašam, un Jūs esat aizmirsis sev veikt injekciju, Jums jāievada nākamā Cimzia deva, tiklīdz to atceraties. Tad aprunājieties ar ārstu un ievadiet nākamās devas atbilstoši norādījumiem.

Ja pārtraucat lietot Cimzia

Nepārtrauciet Cimzia lietošanu, pirms tam to nepārrunājot ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

NEKAVĒJOTIES pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām:

- smagi izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas izpausmes;
- pietūkusi seja, rokas, kājas (angioneirotiskā tūska);
- apgrūtināta elpošana, rīšana (šos simptomus var izraisīt daudz iemeslu);
- elpas trūkums slodzes laikā vai noguļoties vai kāju pietūkšana (sirds mazspēja);

- asins sistēmas traucējumu simptomi, piemēram, pastāvīgs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums (pāncitopēnija, anēmija, mazs trombocītu skaits, mazs leukocītu skaits) ;
- nopietni izsitumi uz ādas. Tie uz ķermeņa var parādīties kā sārtas mērķim līdzīgas makulas vai apaļi plankumi, kuru centrā nereti ir pūšļi, ādas lobīšanās, čūlas mutes dobumā, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs, un pirms to rašanās var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi (Stīvensa-Džonsona sindroms).

CIK ĀTRI VIEN IESPĒJAMS pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām:

- infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, savārgums, brūces, zobu problēmas, dedzināšana urinēšanas laikā;
- vājuma vai noguruma sajūta;
- klepus;
- tirpšana;
- nejutīgums;
- redzes dubultošanās;
- roku vai kāju vājums;
- zilums, kas neuzsūcas, vai brūce, kas nedzīst.

Šos simptomus var izraisīt kāda no zemāk norādītajām blakusparādībām, kas novērota Cimzia lietošanas laikā.

Bieži (var skart 1 no 10 lietotājiem):

- bakteriāla infekcija jebkurā ķermeņa vietā (strutu uzkrāšanās);
- vīrusu infekcija (arī aukstumpumpas, jostas roze un gripa);
- drudzis;
- paaugstināts asinsspiediens;
- izsitumi vai nieze;
- galvassāpes (arī migrēna);
- jušanas traucējumi, piemēram, nejutīgums, tirpšana, dedzinoša sajūta;
- vājuma un vispārēja savārguma sajūta;
- sāpes;
- asins sistēmas traucējumi;
- aknu problēmas;
- reakcijas injekcijas vietā;
- slikta dūša.

Retāk (var skart 1 no 100 lietotājiem):

- alerģiski stāvokļi, arī alerģiskas iesnas un alerģiskas reakcijas pret zālēm (tai skaitā anafilaktiskais šoks);
- antivielas pret normāliem audiem;
- asins un limfātiskās sistēmas audzēji, piemēram, limfoma un leikozē;
- parenhimatozu orgānu vēzis;
- ādas vēzis, pirmsvēža ādas bojājumi;
- labdabīgi (ne-vēža) audzēji un cistas (arī ādas);
- sirds slimības, novājināts sirds muskulis, sirds mazspēja, sirdslēkme, diskomforta vai spiediena sajūta krūtīs, patoloģisks sirds darbības ritms, tai skaitā neregulāra sirds darbība, sirdsklauves;
- tūska (sejas vai kāju pietūkšana);
- vilkēdes (imūna/saistaudu saslimšana) simptomi (locītavu sāpes, izsitumi uz ādas, fotosensitivitāte un drudzis);
- asinsvadu iekaisums;
- sepse (smaga infekcija, kas var izraisīt orgānu mazspēju, šoku vai nāvi);
- tuberkulozes infekcija;
- sēnīšu infekcija (rodas, ja novājināta organisma spēja pretoties infekcijai);
- elpošanas sistēmas slimības un iekaisums (arī astma, elpas trūkums, klepus, aizlikti deguna blakusdobumi, pleirīts vai apgrūtināta elpošana);

- kuņģa traucējumi, tai skaitā šķidruma uzkrāšanās vēdera dobumā, čūlas (tai skaitā mutes dobumā), perforācija (plīsums), vēdera uzpūšanās, iekaisums, grēmas, gremošanas traucējumi, sausa mute;
- žults traucējumi;
- problēmas ar muskulatūru, tai skaitā paaugstināts muskuļu enzīmu līmenis;
- dažādu sāļu līmeņa pārmaiņas asinīs;
- holesterīna un taukvielu līmeņa pārmaiņas asinīs;
- asins trombi vēnās vai plaušās;
- asiņošana vai asinsizplūdumi;
- asins šūnu skaita pārmaiņas, tai skaitā samazināts eritrocītu skaits (anēmija), mazs trombocītu skaits, palielināts trombocītu skaits;
- palielināti limfmezgli;
- gripai līdzīgi simptomi, drebuļi, izmainīta temperatūras sajūta, svīšana naktī, pietvīkums;
- trauksme un garastāvokļa pārmaiņas, piemēram, depresija, ēstgribas traucējumi, ķermeņa masas pārmaiņas;
- dzīvēstēšana ausīs;
- reibonis (vertigo);
- ģīboņa sajūta, arī samaņas zudums;
- ekstremitāšu nervu slimības, tai skaitā ar nejutīguma, tirpšanas, dedzinošas sajūtas simptomiem, reibonis, trīce;
- ādas bojājumi, piemēram, psoriāzes slimības sākums vai pasliktināšanās, ādas iekaisums (piemēram, ekzēma), sviedru dziedzeru slimības, čūlas, fotosensitivitāte (pārmērīga ādas reakcija uz saules gaismu), pinnes, matu izkrišana, krāsas maiņa, nagu bojājumi, sausa āda un bojājumi;
- dzīšanas traucējumi;
- nieru un urīnceļu traucējumi, arī nieru darbības traucējumi, asinis urīnā un urīnceļu slimības;
- menstruālā cikla (mēnešreizi) traucējumi, tai skaitā asiņošanas neesamība vai smaga vai neregulāra asiņošana;
- krūts slimības;
- acs un plakstiņu iekaisums, redzes traucējumi, asarošanas;
- paaugstināts dažu rādītāju līmenis asinīs (paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs);
- pagarināts asinsreces (koagulācijas) laiks.

Reti (var skart 1 no 1000 lietotājiem):

- kuņģa-zarnu trakta vēzis, melanoma;
- plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība, pneimonīts);
- insults, nosprostoti asinsvadi (arterioskleroze), slikta asinsrite, kas izraisa nejutīgumu un bālumu kājās un pirkstos (Reino sindroms), ādas krāsas izmaiņas kā purpursārti plankumi, mazās vēnas, kuras atrodas tuvu ādas virsmai, var kļūt redzamākas;
- perikarda iekaisums;
- aritmija;
- palielināta liesa;
- eritrocītu skaita palielināšanās;
- leukocītu morfoloģiskas izmaiņas;
- akmeņu veidošanās žultspūslī;
- nieru darbības traucējumi (tai skaitā nefrīts);
- imūnās sistēmas slimības, piemēram, sarkoidoze (izsitumi, locītavu sāpes, drudzis), seruma slimība, taukaudu iekaisums, angioneirotiskā tūska (lūpu, sejas, rīkles pietūkums);
- vairogdziedzera slimības (kākslis, nogurums, samazināta ķermeņa masa);
- paaugstināts dzelzs līmenis;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- pašnāvības mēģinājums, psihisko funkciju traucējumi, delīrijs;
- dzirdes, redzes vai sejas nervu iekaisums, koordinācijas vai līdzsvara traucējumi;
- pastiprinātas kuņģa-zarnu trakta kustības;
- fistula (cauruļveida kanāls no viena orgāna ar citu) (jebkurā vietā);

- mutes dobuma saslimšanas, ieskaitot sāpes rīšanas laikā;
- ādas lobīšanās, pūšļu veidošanās, matu tekstūras izmaiņas;
- seksuālā disfunkcija;
- krampji;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (nopietns ādas stāvoklis, kura agrīnie simptomi ir savārgums, drudzis, galvassāpes un izsitumi);
- iekaisuši izsitumi uz ādas (*erythema multiforme*);
- Lihenoīdas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- multiplā skleroze*;
- *Guillain-Barré* sindroms*;
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža veids)*.
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas.

*Šie gadījumi bija saistīti ar šo zāļu grupu, bet sastopamības biežums ar Cimzia nav zināms.

Citas blakusparādības

Lietojot Cimzia citu slimību ārstēšanai, radušās šādas retākas blakusparādības:

- kuņģa un zarnu trakta stenoze (gremošanas sistēmas daļas sašaurināšanās);
- kuņģa un zarnu trakta obstrukcija (gremošanas sistēmas aizsprostojums);
- vispārēja fiziskās veselības pasliktināšanās;
- spontānais aborts;
- azoospermija (spermatozoīdu neveidošanās).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Cimzia

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma un šļirces pēc attiecīgi „Derīgs līdz:” un „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Pilnšļirci uzglabāt ārējā kastītē. Sargāt no gaismas.

Pilnšļirces var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu periodu, ne ilgāk par 10 dienām, pasargājot no gaismas. Šī perioda beigās pilnšļirces **ir jāizlieto vai jāizmet**.

Nelietot šīs zāles, ja šķīdums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai tajā ir redzamas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Cimzia satur

- Aktīvā viela ir certolizumaba pegols. Katra pilnšļirce satur 200 mg certolizumaba pegola vienā ml.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs acetāts, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktā „Cimzia satur nātrijs acetātu un nātrijs hlorīdu”).

Cimzia ārējais izskats un iepakojums

Cimzia ir pieejams lietošanai gatavā pilnšļircē šķīduma injekcijām veidā. Šķīdums ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz dzeltens.

Viens Cimzia iepakojums satur:

- divas pilnšļirces ar šķīdumu un
- divus spirta tamponus (injekcijai izvēlētās vietas notīrīšanai).

Pieejami iepakojumi pa 2 pilnšļircēm un 2 spirta tamponiem, vairāku devu iepakojums pa 6 (3 iepakojumi pa 2) pilnšļircēm un 6 (3 iepakojumi pa 2) spirta tamponiem un vairāku devu iepakojums pa 10 (5 iepakojumi pa 2) pilnšļircēm un 10 (5 iepakojumi pa 2) spirta tamponiem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

UCB Pharma S.A.
Allee de la Recherche 60
B-1070 Brisele
Beļģija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta: {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

NORĀDĪJUMI PAR CIMZIA INJEKCIJĀM PILNŠĪRCĒ LIETOŠANU

Pēc atbilstošas apmācības injekciju sev varat veikt pats vai Jums to var veikt cita persona, piemēram, ģimenes loceklis vai draugs. Šajos norādījumos izskaidrots, kā injicēt Cimzia. Lūdzu, rūpīgi izlasiet instrukciju un secīgi to ievērojiet. Ārsts vai veselības aprūpes speciālists Jūs apmācīs veikt injekciju sev pašam. Nemēģiniet zāles sev ievadīt pats, ja neesat pārliecināts, ka saprotat, kā sagatavot injekciju un to ievadīt.

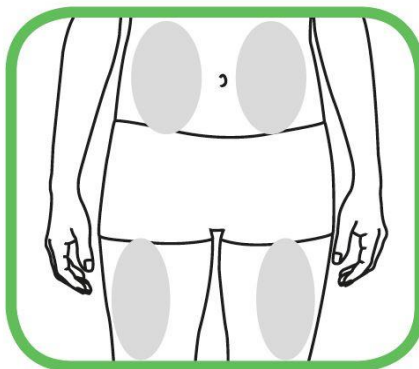
Šo injekciju nedrīkst lietot vienā šļircē kopā ar citām zālēm.

1. Sagatavošanās

- Izņemiet Cimzia iepakojumu no ledusskapja.
 - Ja iepakojumam trūkst vai ir bojāts pārklājums(-i) – nelietojiet to un sazinieties ar farmaceitu.
- Izņemiet šādus priekšmetus no Cimzia iepakojuma un novietojiet tos uz tīras, līdzenas virsmas:
 - vienu vai divas pilnšļirci(-es), atkarībā no Jums nozīmētās devas
 - vienu vai divus spirta tamponu(-us).
- Pārbaudiet uz šļirces un iepakojuma norādīto derīguma termiņu. Nelietojiet Cimzia pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma un šļirces pēc atbilstoši "Derīgs līdz:" vai "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Ļaujiet pilnšļircei sasilt līdz istabas temperatūrai. Tam būs nepieciešamas 30 minūtes. Tas palīdzēs mazināt nepatīkamās sajūtas injekcijas laikā.
 - Nesildiet pilnšļirci – ļaujiet tai sasilt pašai.
- Nenoņemiet vāciņu, kamēr neesat gatavs veikt injekciju.
- Rūpīgi nomazgājiet rokas.

2. Injekcijas vietas izvēlēšanās un sagatavošana

- Izvēlieties vietu uz augšstilba vai vēdera.



- Katra jauna injekcija jāveic no iepriekšējās injekcijas vietas atšķirīgā vietā.
 - Neveiciet injekciju vietā, kur āda ir apsārtusi, nobrāzta vai sacietējusi.
 - Ar pievienoto spirta tamponu notīriet injekcijas vietu, ar riņķveida kustību pārvietojoties no centra uz ārpusi.
 - Notīrītai vietai nepieskarieties līdz injekcijas veikšanai.

3. Injekcija

- Šļirce nav jāsakrata.



Pārbaudiet zāles šļirces korpusā.

- Nelietojiet, ja šķīdums ir mainījis krāsu, duļķains vai ja Jūs tajā varat saskatīt daļiņas.

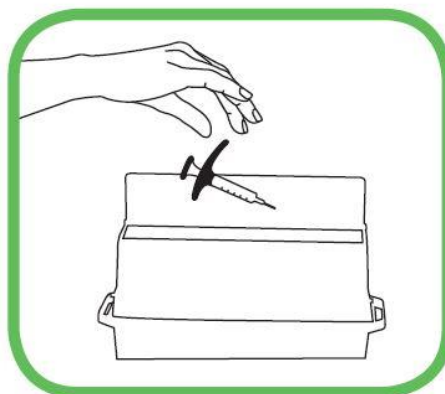
- Jūs varat redzēt dažus gaisa burbuļus, tas ir normāli. Šķīduma ar gaisa burbuļiem injekcija zemādā ir nekaitīga.
- Noņemiet vāciņu no adatas, turot to taisni, uzmanieties, lai nepieskartos adatai, un neļaujiet adatai pieskarties virsmai. Nesalokiet adatu.
- Veiciet injekciju 5 minūšu laikā pēc adatas vāciņa noņemšanas.
- Ar vienu roku maigi satveriet notīrīto ādas virsmu un cieši turiet.



- Ar otru roku turiet šļirci 45 grādu leņķī pret ādu.
- Ar vienu ātru, īsu kustību ievadiet ādā adatu visā tās garumā.
- Nospiediet virzuli, lai ievadītu šķīdumu. Šļirces iztukšošanai var būt nepieciešamas 10 sekundes.
- Kad šļirce ir iztukšota, rūpīgi izvelciet adatu no ādas tādā pašā leņķī, ar kādu to ievadījāt.
- Ar vienu roku atlaidiet ādu.
- Uz dažām sekundēm piespiediet injekcijas vietu ar marlīti.
 - Neberzējiet injekcijas vietu.
 - Ja nepieciešams, injekcijas vietai Jūs varat uzlikt nelielu, lipīgu plāksteri.

4. Pēc lietošanas

- Neizmantojiet šļirci vai adatu atkārtoti.
- Pēc injekcijas nekavējoties izmetiet izlietoto šļirci(-es) īpašā asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā, kā to norādījis Jūsu ārsts, medicīnas māsa vai farmaceits.



- Uzglabājiet konteineru bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Ja Jums, atbilstoši ārsta norādījumiem, ir nepieciešams veikt otru injekciju, atkārtojiet darbības, sākot ar 2. soli.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām pilnšīrce

Pilnšīrce ar adatas aizsargu
certolizumab pegol

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Cimzia un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Cimzia lietošanas
3. Kā lietot Cimzia
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cimzia
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Jūsu ārsts izsniegs Jums Pacienta atgādinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju, kas Jums jāzina pirms Cimzia lietošanas un Cimzia terapijas laikā. Uzglabājiet šo Pacienta atgādinājuma kartīti kopā ar lietošanas instrukciju.

1. Kas ir Cimzia un kādam nolūkam to lieto

Cimzia aktīvā viela ir cilvēka antivielas fragments certolizumaba pegols. Antivielas ir olbaltumi, kas specifiski atpazīst citus olbaltumus un piesaistās pie tiem. Cimzia piesaistās specifiskam olbaltumam, ko sauc par audzēju nekrozes faktoru α (TNF α). Līdz ar to Cimzia bloķē šo TNF α un tiek samazinātas tādas iekaisīgas slimības kā reimatoīdais artrīts, aksiālais spondilartrīts, psoriātiskais artrīts un psoriāze. Zāles, kas piesaistās TNF α , tā arī sauc par TNF blokatoriem.

Cimzia lieto pieaugušajiem šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- **reimatoīdais artrīts;**
- **aksiāls spondilartrīts** (tostarp ankilozējošs spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma);
- **psoriātisks artrīts;**
- **perēkļveida psoriāze.**

Reimatoīdais artrīts

Cimzia lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu. Reimatoīdais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība. Ja Jums ir vidēji smags vai smags aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms var tikt lietotas citas zāles, visbiežāk metotreksāts. Ja pret šīm zālēm Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, Jums tiks nozīmēts Cimzia kombinācijā ar metotreksātu, lai ārstētu reimatoīdo artrītu. Ja ārsts nolemj, ka metotreksāta lietošana nav piemērota, var lietot tikai Cimzia.

Cimzia kombinācijā ar metotreksātu var lietot arī smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai, bez iepriekšējas metotreksāta vai citu zāļu lietošanas.

Cimzia kombinācijā ar metotreksātu tiek lietots, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus;
- palēninātu slimības izraisītu bojājumu attīstību locītavu skrimšļos un kaulos;
- uzlabotu fiziskās funkcijas un ikdienas veikspēju.

Ankilozējošs spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

Cimzia lieto, lai ārstētu smagu aktīvu ankilozējošu spondilītu un aksiālu spondilartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma (dažkārt dēvēts par bez radiogrāfiska apstiprinājuma aksiālu spondilartrītu). Šīs slimības ir mugurkaula iekaisuma slimības. Ja Jums ir ankilozējošs spondilīts vai bez radiogrāfiska apstiprinājuma aksiāls spondilartrīts, Jums vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja pret šīm zālēm Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, Jums tiks nozīmēts Cimzia, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus;
- uzlabotu fiziskās funkcijas un ikdienas veiktspēju.

Psoriātisks artrīts

Cimzia lieto, lai ārstētu aktīvu psoriātisku artrītu. Psoriātisks artrīts ir locītavu iekaisuma slimība, kas parasti noris vienlaikus ar psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātisks artrīts, Jums vispirms tiks lietotas citas zāles, visbiežāk metotreksāts. Ja pret šīm zālēm Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, Jums tiks nozīmēts Cimzia kombinācijā ar metotreksātu, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus;
- uzlabotu fiziskās funkcijas un ikdienas veiktspēju.

Ja ārsts nolemj, ka metotreksāta lietošana nav piemērota, var lietot tikai Cimzia.

Perēkļveida psoriāze

Cimzia izmanto, lai ārstētu vidēji smagu līdz smagu perēkļveida psoriāzi. Perēkļveida psoriāze ir iekaisīga ādas slimība, kas var ietekmēt arī galvas ādu un nagus.

Cimzia izmanto, lai samazinātu ādas iekaisumu un citas slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Cimzia lietošanas

NELIETOJIET Cimzia šādos gadījumos

- Ja Jums ir **ALERĢIJA** (paaugstināta jutība) pret certolizumaba pegolu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir smaga infekcija, arī aktīva **TUBERKULOZE (TB)**.
- Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga **SIRDS MAZSPĒJA**. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir bijusi vai ir nopietna sirds slimība.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Cimzia terapijas uzsākšanas pastāstiet savam ārstam, ja uz Jums attiecas kāds no šādiem gadījumiem.

Alerģiskas reakcijas

- Ja Jums rodas **ALERĢISKAS REAKCIJAS**, piemēram, spiedoša sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, pārtrauciet Cimzia lietošanu un **NEKAVĒJOTIES** sazinieties ar savu ārstu. Dažas no šīm reakcijām varētu rasties pēc pirmās Cimzia lietošanas.
- Ja Jums kādreiz ir bijusi alerģiska reakcija pret lateksu.

Infekcijas

- Ja Jums bijusi **ATKĀRTOTA vai OPORTŪNISTISKA INFEKCIJA** vai citi faktori, kas palielina infekcijas risku (piemēram, terapija ar imūno sistēmu nomācošiem līdzekļiem - zālēm, kas var samazināt Jūsu pretošanās spējas infekcijām).
- Ja Jums ir infekcija vai rodas tās simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums vai problēmas ar zobiem. Cimzia terapijas laikā infekcijas, tai skaitā smagas vai, retos gadījumos, dzīvībai bīstamas infekcijas, Jums var rasties daudz vieglāk.
- Tā kā pacientiem, kas ārstēti ar Cimzia, ziņots par **TUBERKULOZES (TB)** gadījumiem, ārsts pirms Cimzia terapijas sākšanas pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes izpausmes vai simptomi. Pārbaudes laikā ārsts izvaicās par Jūsu slimības vēsturi, pārbaude ietvers krūšu kurvja rentgenizmeklējumu un tuberkulīna raudzi. Jūsu Pacienta atgādinājuma kartītē jābūt reģistrētai šo izmeklējumu veikšanai. Ja tiks noteikta latentas (neaktīvas) tuberkulozes diagnoze, pirms

Cimzia lietošanas sākšanas Jums var būt jālieto atbilstoši prettuberkulozes līdzekļi. Retos gadījumos tuberkuloze var attīstīties terapijas laikā, pat ja esat saņēmis tuberkulozes profilaktisku ārstēšanu. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai esat bijis ciešā saskarē ar tuberkulozes pacientu. Ja Cimzia terapijas laikā vai pēc tās rodas tuberkulozes (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas mazināšanās, apātija, viegls drudzis) vai kādas citas infekcijas simptomi, nekavējoties informējiet par to savu ārstu.

- Ja Jums ir aktīva **VĪRUSA HEPATĪTA B (HBV)** infekcija vai esat tās nēsātājs, Cimzia var palielināt slimības reaktivēšanās risku cilvēkiem, kuri to nēsā. Ja tā notiek, Jums jāpārtrauc Cimzia lietošana. Pirms Cimzia lietošanas uzsākšanas Jūsu ārstam Jūs jāpārbauda uz vīrusa hepatītu B.

Sirds mazspēja

- Ja Jums ir viegla **SIRDS MAZSPĒJA** un tiek ārstēts ar Cimzia, Jūsu sirds mazspēja rūpīgi jāuzrauga ārstam. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijusi vai ir nopietna sirds slimība. Ja Jums rodas jauni sirds mazspējas simptomi (piemēram, elpas trūkums vai kāju pietūkums) vai pasliktinās esošie simptomi, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ārsts var lemt par Cimzia terapijas pārtraukšanu.

Vēzis

- Tas rodas retāk, taču pacientiem, kas ārstēti ar Cimzia vai citu TNF blokatoru, ziņots par dažu veidu **VĒŽA** gadījumiem. Cilvēkiem ar smagāku reimatoīdo artrītu, kuriem slimība bijusi ilgi, var būt lielāks risks saslimt ar vēzi, kas skar limfātisko sistēmu un ko sauc par limfomu, nekā vidēji. Ja lietojat Cimzia, šāds risks saslimt ar limfomu vai kādu citu vēža veidu var palielināties. Bez tam pacientiem, kas lieto Cimzia, novēroti retāki nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja Cimzia terapijas laikā vai pēc tās rodas jauni ādas bojājumi vai esošie ādas bojājumi maina izskatu, pastāstiet par to savam ārstam.
- Ir bijuši gadījumi, ka dažiem bērnu un pusaudžu vecuma pacientiem, kuri saņēma TNF blokatorus, attīstījās vēzis, tostarp arī neparastas vēža formas, kuru rezultātā dažkārt iestājās nāve (skatīt zemāk „Bērni un pusaudži”).

Citas slimības

- Ārstējot ar Cimzia, var palielināties vēža risks pacientiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), vai tiem, kas intensīvi smēķē. Ja Jums ir HOPS, vai arī intensīvi smēķējat, Jums jāpārrunā ar savu ārstu, vai ārstēšana ar TNF blokatoriem ir Jums piemērota.
- Ja Jums ir nervu sistēmas slimība, piemēram, multiplā skleroze, ārsts lems, vai drīkstat lietot Cimzia.
- Dažiem pacientiem organisms var neizstrādāt pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz organismam apkarot infekciju vai apstādināt asiņošanu. Ja Jums rodas drudzis, kas neizzūd, ļoti viegli rodas zilumi vai asiņošana vai izskatāties ļoti bāls, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Ārsts var lemt par Cimzia terapijas pārtraukšanu.
- Retāk var rasties slimības, ko sauc par vilkēdi, simptomi (piemēram, pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums). Ja Jums rodas šādi simptomi, sazinieties ar savu ārstu. Jūsu ārsts var ieteikt pārtraukt ārstēšanu ar Cimzia.

Vakcinēšana

- Pastāsiest ārstam, ja Jums bijusi vai ir paredzama vakcinācija. Cimzia lietošanas laikā Jūs nedrīkstat saņemt noteiktas (dzīvās) vakcīnas.
- Noteiktas vakcīnas var izraisīt infekcijas. Ja Jūs grūtniecības laikā saņēmat Cimzia, Jūsu bērnam var būt palielināts šādas infekcijas risks līdz apmēram pieciem mēnešiem pēc pēdējās devas, ko saņēmat grūtniecības laikā. Svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Cimzia lietošanu, lai viņi varētu nolemt, kad Jūsu bērnam jāsaņem kāda no vakcīnām.

Operācijas vai zobārstniecības manipulācijas

- Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs gatavojaties kādai operācijai vai zobārstniecības manipulācijai. Pastāstiet ķirurgam vai zobārstam, ka Jūs tiekat ārstēts ar Cimzia un uzrādiet viņiem savu Pacienta atgādinājuma kartīti.

Bērni un pusaudži

Cimzia nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem jaunākiem par 18 gadu vecumu.

Citas zāles un Cimzia

Jūs **NEDRĪKSTAT** lietot Cimzia, ja lietojat sekojošus reimatoīdā artrīta ārstēšanai nepieciešamos līdzekļus:

- anakinru;
- abataceptu.

Ja Jums ir kādi jautājumi, vaicāiet savam ārstam.

Cimzia var lietot kopā ar:

- metotreksātu;
- kortikosteroīdiem vai
- pretsāpju līdzekļiem, tai skaitā nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Cimzia lietošana grūtniecības laikā ir pieļaujama gadījumā, ja tas ir noteikti nepieciešams. Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, pārrunājiet ar ārstu atbilstošas kontracepcijas lietošanu, kamēr saņemat Cimzia. Sievietēm plānojot grūtniecību, kontracepcijas lietošana ir jāturpina 5 mēnešus pēc pēdējās Cimzia devas.

Ja Jūs grūtniecības laikā saņemat Cimzia, Jūsu bērnam var būt palielināts infekcijas rašanās risks. Svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Cimzia lietošanu pirms bērna saņem kādu vakcīnu (sīkāku informāciju skatīt punktā par vakcināciju).

Cimzia var lietot barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Cimzia var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšana ar Cimzia var izraisīt reiboni (tai skaitā vertigo, redzes traucējumus un nogurumu).

Cimzia satur nātrija acetātu un nātrija hlorīdu

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 400 mg devā, t.i., būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Cimzia

Cimzia Jums ievadīs ārsts vai medmāsa slimnīcā vai klīnikā.

Reimatoīdais artrīts

- Sākuma deva pieaugušajiem ar reimatoīdo artrītu ir 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā.
- Tai seko uzturošā deva 200 mg katras divas nedēļas. Ja Jums ir atbildes reakcija uz zālēm, ārsts var nozīmēt Jums alternatīvu uzturošo devu 400 mg katru ceturto nedēļu.
- Cimzia terapijas laikā metotreksāta lietošanu turpina. Ja ārsts nolemj, ka metotreksāta lietošana nav piemērota, var lietot tikai Cimzia.

Aksiāls spondilartrīts

- Sākuma deva pieaugušajiem ar aksiālu spondilartrītu ir 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā.
- Tai seko uzturošā deva 200 mg katru otro nedēļu (sākot no 6. nedēļas) vai 400 mg katru ceturto nedēļu (sākot no 8. nedēļas), kā norādījis ārsts. Ja esat saņēmis Cimzia vismaz 1 gadu un Jums ir atbildes reakcija uz šīm zālēm, ārsts var nozīmēt mazāku uzturošo devu – 200 mg ik pēc 4 nedēļām.

Psoriātisks artrīts

- Sākuma deva pieaugušajiem ar psoriātisku artrītu ir 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā.
- Tai seko uzturošā deva 200 mg katras divas nedēļas. Ja Jums ir atbildes reakcija uz zālēm, ārsts var nozīmēt Jums alternatīvu uzturošo devu 400 mg katru ceturto nedēļu.
- Cimzia terapijas laikā metotreksāta lietošanu turpina. Ja ārsts nolemj, ka metotreksāta lietošana nav piemērota, var lietot tikai Cimzia.

Perēkļveida psoriāze

- Sākuma deva pieaugušajiem ar perēkļveida psoriāzi ir 400 mg ik pēc 2 nedēļām (lieto 0., 2. un 4. nedēļā).
- Tai seko uzturošā deva 200 mg ik pēc 2 nedēļām vai 400 mg ik pēc 2 nedēļām, kā norādījis ārsts.

Kā ievada Cimzia

Cimzia Jums parasti ievadīs ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists. Cimzia Jums ievadīs ar vienu (200 mg deva) vai divām (400 mg deva) injekcijām zem ādas (subkutāni, saīsinājums: s.c.). Parasti tas tiek ievadīts augšstilbā vai vēderā. Tomēr injekciju neveic vietā, kur āda ir apsārtusi, ievainota vai sacietējusi.

Ja esat saņēmis Cimzia vairāk nekā noteikts

Tā kā šīs zāles Jums ievada ārsts vai medmāsa, pārāk liela daudzuma saņemšana ir maz ticama. Vienmēr ņemiet sev līdzi Pacienta atgādinājuma kartīti.

Ja esat aizmirsis lietot Cimzia

Ja esat aizmirsis vai izlaidis apmeklējumu, lai saņemtu Cimzia, apmeklējiet slimnīcu, tiklīdz tas iespējams.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

NEKAVĒJOTIES pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām:

- smagi izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas izpausmes;
- pietūkusi seja, rokas, kājas (angioneirotiskā tūska);
- apgrūtināta elpošana, rīšana (šos simptomus var izraisīt daudz iemeslu);
- elpas trūkums slodzes laikā vai noguļoties vai kāju pietūkšana (sirds mazspēja);
- asins sistēmas traucējumu simptomi, piemēram, pastāvīgs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums (pāncitopēnija, anēmija, mazs trombocītu skaits, mazs leukocītu skaits);
- nopietni izsitumi uz ādas. Tie uz ķermeņa var parādīties kā sārtas mērķim līdzīgas makulas vai apaļi plankumi, kuru centrā nereti ir pūšļi, ādas lobīšanās, čūlas mutes dobumā, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs, un pirms to rašanās var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi. (Stīvensa-Džonsona sindroms).

CIK ĀTRI VIEN IESPĒJAMS pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām:

- infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, savārgums, brūces, zobu problēmas, dedzināšana urinēšanas laikā;
- vājuma vai noguruma sajūta;

- klepus;
- tirpšana;
- nejutīgums;
- redzes dubultošanās;
- roku vai kāju vājums;
- zilums, kas neuzsūcas, vai brūce, kas nedzīst.

Šos simptomus var izraisīt kāda no zemāk norādītajām blakusparādībām, kas novērota Cimzia lietošanas laikā.

Bieži (var skart 1 no 10 lietotājiem):

- bakteriāla infekcija jebkurā ķermeņa vietā (strutu uzkrāšanās);
- vīrusu infekcija (arī aukstumpumpas, jostas roze un gripa);
- drudzis;
- paaugstināts asinsspiediens;
- izsitumi vai nieze;
- galvassāpes (arī migrēna);
- jušanas traucējumi, piemēram, nejutīgums, tirpšana, dedzinoša sajūta;
- vājuma un vispārēja savārguma sajūta;
- sāpes;
- asins sistēmas traucējumi;
- aknu problēmas;
- reakcijas injekcijas vietā;
- slikta dūša.

Retāk (var skart 1 no 100 lietotājiem):

- alerģiski stāvokļi, arī alerģiskas iesnas un alerģiskas reakcijas pret zālēm (tai skaitā anafilaktiskais šoks);
- antivielas pret normāliem audiem;
- asins un limfātiskās sistēmas audzēji, piemēram, limfoma un leikozē;
- parenhimatozu orgānu vēzis;
- ādas vēzis, pirmsvēža ādas bojājumi;
- labdabīgi (ne-vēža) audzēji un cistas (arī ādas);
- sirds slimības, novājināts sirds muskulis, sirds mazspēja, sirdslēkme, diskomforta vai spiediena sajūta krūtīs, patoloģisks sirdsdarbības ritms, tai skaitā neregulāra sirdsdarbība, sirdsklauves;
- tūska (sejas vai kāju pietūkšana);
- vilkēdes (imūna/saistaudu saslimšana) simptomi (locītavu sāpes, izsitumi uz ādas, fotosensitivitāte un drudzis);
- asinsvadu iekaisums;
- sepse (smaga infekcija, kas var izraisīt orgānu mazspēju, šoku vai nāvi);
- tuberkulozes infekcija;
- sēnīšu infekcija (rodas, ja novājināta organisma spēja pretoties infekcijai);
- elpošanas sistēmas slimības un iekaisums (arī astma, elpas trūkums, klepus, aizlikti deguna blakusdobumi, pleirīts vai apgrūtināta elpošana);
- kuņģa traucējumi, tai skaitā šķidruma uzkrāšanās vēdera dobumā, čūlas (tai skaitā mutes dobumā), perforācija (plīsums), vēdera uzpūšanās, iekaisums, grēmas, gremošanas traucējumi, sausa mute;
- žults traucējumi;
- problēmas ar muskulatūru, tai skaitā paaugstināts muskuļu enzīmu līmenis;
- dažādu sāļu līmeņa pārmaiņas asinīs;
- holesterīna un taukvielu līmeņa pārmaiņas asinīs;
- asins trombi vēnās vai plaušās;
- asiņošana vai asinsizplūdumi;
- asins šūnu skaita pārmaiņas, tai skaitā samazināts eritrocītu skaits (anēmija), mazs trombocītu skaits, palielināts trombocītu skaits;

- palielināti limfmezgli;
- gripai līdzīgi simptomi, drebuļi, izmainīta temperatūras sajūta, svīšana naktī, pietvīkums;
- trauksme un garastāvokļa pārmaiņas, piemēram, depresija, ēstgribas traucējumi, ķermeņa masas pārmaiņas;
- dzīkstēšana ausīs;
- reibonis (vertigo);
- ģīboņa sajūta, arī samaņas zudums;
- ekstremitāšu nervu slimības, tai skaitā ar nejutīguma, tirpšanas, dedzinošas sajūtas simptomiem, reibonis, trīce;
- ādas bojājumi, piemēram, psoriāzes slimības sākums vai pasliktināšanās, ādas iekaisums (piemēram, ekzēma), sviedru dziedzeru slimības, čūlas, fotosensitivitāte (pārmērīga ādas reakcija uz saules gaismu), pinnes, matu izkrišana, krāsas maiņa, nagu bojājumi, sausa āda un bojājumi;
- dzīšanas traucējumi;
- nieru un urīnceļu traucējumi, arī nieru darbības traucējumi, asinis urīnā un urīnceļu slimības;
- menstruālā cikla (mēnešreizi) traucējumi, tai skaitā asiņošanas neesamība vai smaga vai neregulāra asiņošana;
- krūts slimības;
- acs un plakstiņu iekaisums, redzes traucējumi, asarošanas;
- paaugstināts dažu rādītāju līmenis asinīs (paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs);
- pagarināts asinsreces (koagulācijas) laiks.

Reti (var skart 1 no 1000 lietotājiem):

- kuņģa-zarnu trakta vēzis, melanoma;
- plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība, pneimonīts);
- insults, nosprostoti asinsvadi (arterioskleroze), slikta asinsrite, kas izraisa nejutīgumu un bālumu kājās un pirkstos (Reino sindroms), ādas krāsas izmaiņas kā purpursārti plankumi, mazās vēnas, kuras atrodas tuvu ādas virsmai, var kļūt redzamākas;
- perikarda iekaisums;
- aritmija;
- palielināta liesa;
- eritrocītu skaita palielināšanās;
- leukocītu morfoloģiskas izmaiņas;
- akmeņu veidošanās žultspūslī;
- nieru darbības traucējumi (tai skaitā nefrīts);
- imūnās sistēmas slimības, piemēram, sarkoidoze (izsitumi, locītavu sāpes, drudzis), seruma slimība, taukaidu iekaisums, angioneirotiskā tūska (lūpu, sejas, rīkles pietūkums);
- vairogdziedzera slimības (kākslis, nogurums, samazināta ķermeņa masa);
- paaugstināts dzelzs līmenis;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- pašnāvības mēģinājums, psihisko funkciju traucējumi, delīrijs;
- dzirdes, redzes vai sejas nervu iekaisums, koordinācijas vai līdzsvara traucējumi;
- pastiprinātas kuņģa-zarnu trakta kustības;
- fistula (cauruļveida kanāls no viena orgāna ar citu) (jebkurā vietā);
- mutes dobuma saslimšanas, ieskaitot sāpes rīšanas laikā;
- ādas lobīšanās, pūšļu veidošanās, matu tekstūras izmaiņas;
- seksuālā disfunkcija;
- krampji;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (nopietns ādas stāvoklis, kura agrīnie simptomi ir savārgums, drudzis, galvassāpes un izsitumi);
- iekaisuši izsitumi uz ādas (*erythema multiforme*);
- Lihenoīdas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām)

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- multiplā skleroze*;
- *Guillain-Barre* sindroms*;
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža veids)*;
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas.

*Šie gadījumi bija saistīti ar šo zāļu grupu, bet sastopamības biežums ar Cimzia nav zināms.

Citas blakusparādības

Lietojot Cimzia citu slimību ārstēšanai, radušās šādas retākas blakusparādības:

- kuņģa un zarnu trakta stenoze (gremošanas sistēmas daļas sašaurināšanās);
- kuņģa un zarnu trakta obstrukcija (gremošanas sistēmas aizsprostojums);
- vispārēja fiziskās veselības pasliktināšanās;
- spontānais aborts;
- azoospermija (spermatozoīdu neveidošanās).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakta informāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Cimzia

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma un šļirces pēc attiecīgi „Derīgs līdz:” un „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Pilnšļirci uzglabāt ārējā kastītē. Sargāt no gaismas.

Pilnšļirces var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu periodu, ne ilgāk par 10 dienām, pasargājot no gaismas. Šī perioda beigās pilnšļirces **ir jāizlieto vai jāizmet**.

Nelietot šīs zāles, ja šķīdums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai tajā ir redzamas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Cimzia satur

- Aktīvā viela ir certolizumaba pegols. Katra pilnšļirce satur 200 mg certolizumaba pegola vienā ml.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs acetāts, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktā „Cimzia satur nātrijs acetātu un nātrijs hlorīdu”).

Cimzia ārējais izskats un iepakojums

Cimzia ir pieejams lietošanai gatavā pilnšļircē šķīduma injekcijām veidā. Šķīdums ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz dzeltens.

Viens Cimzia iepakojums satur:

- divas pilnšļirces ar adatas aizsargu ar šķīdumu un
- divus spirta tamponus (injekcijai izvēlētās vietas notīrīšanai).

Iepakojums pa 2 pilnšļircēm un 2 spirta tamponiem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche 60
B-1070 Brisele
Beļģija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

España

UCB Pharma S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta: {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

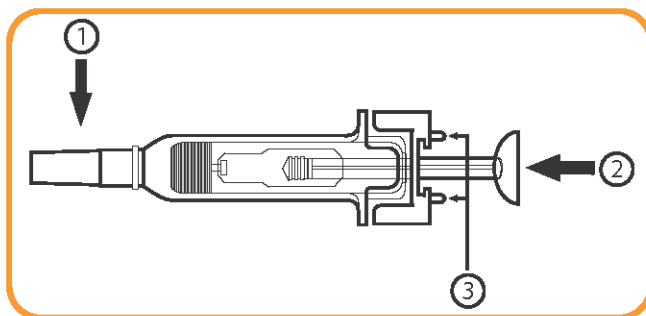
Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem:

NORĀDĪJUMI PAR CIMZIA INJEKCIJĀM PILNŠĪRCĒ AR ADATAS AIZSARGU LIETOŠANU

Šajos norādījumos izskaidrots, kā injicēt Cimzia. Lūdzu, rūpīgi izlasiet instrukciju un secīgi to ievērojiet.

Šo injekciju nedrīkst lietot vienā šļircē kopā ar citām zālēm.

Zīmējumā attēlota pilnšļirce ar adatas aizsargu.



1. attēls

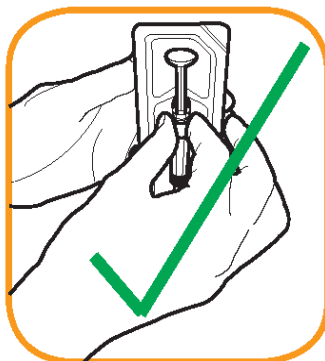
- 1: Adatas uzgalis
- 2: Virzuļa gals
- 3: Adatas aizsarga aktivācijas spailes

Katrai injekcijai Jums vajadzēs:

- 1 pilnšļirci ar adatas aizsargu;
- 1 spirta tamponu.

1. Sagatavošanās

- Izņemiet Cimzia iepakojumu no ledusskapja.
 - Ja iepakojumam trūkst vai ir bojāts pārklājums(-i) – nelietojiet to un sazinieties ar farmaceitu.
- Izņemiet šādus priekšmetus no Cimzia iepakojuma un novietojiet tos uz tīras, līdzenas virsmas:
 - vienu vai divas pilnšļirci(-es), atkarībā no Jums nozīmētās devas;
 - vienu vai divus spirta tampons(-us).
- Pārbaudiet uz iepakojuma un devas paplātes norādīto derīguma termiņu. Nelietojiet Cimzia pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma un devas paplātes pēc atbilstoši "Derīgs līdz:" vai "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Ļaujiet pilnšļircei sasilt līdz istabas temperatūrai. Tam būs nepieciešamas 30 minūtes. Tas palīdzēs mazināt nepatīkamās sajūtas injekcijas laikā.
 - Nesildiet zāles – ļaujiet tām sasilt pašām.
- Izņemiet pilnšļirci no devas paplātes, satverot šļirces korpusu, kā parādīts 2. attēlā. **Izņemot šļirci no paplātes, lai izvairītos no priekšlaicīgas adatas noseģšanas ar adatas aizsargu, NEAIZTIECIET adatas aizsarga aktivācijas spailes (1. attēlā atzīmētas ar 3) (kā parādīts 3. attēlā).**



2. attēls



3. attēls

- Nelietojiet šļirci, ja tā bijusi atstāta bez iepakojuma.

- Nenņemiet adatas uzgali, līdz neesat sagatavojies injekcijai.
- Rūpīgi nomazgājiet rokas.

2. Injekcijas vietas izvēlēšanās un sagatavošana

- Izvēlieties vietu uz augšstilba vai vēdera.
- Katra jauna injekcija jāveic no iepriekšējās injekcijas vietas atšķirīgā vietā.
 - Neveiciet injekciju vietā, kur āda ir apsārtusi, nobrāzta vai sacietējusi.
 - Ar pievienoto spirta tamponu notīriet injekcijas vietu, ar riņķveida kustību pārvietojoties no centra uz ārpusi.
 - Līdz injekcijas veikšanai nepieskarieties šai vietai atkārtoti.
 - Neveiciet injekciju, kamēr āda nav sausa.

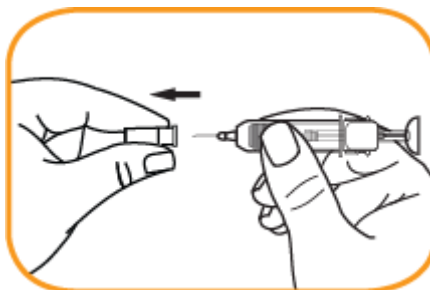
3. Injekcija

- Šļirce nav jāsakrata.

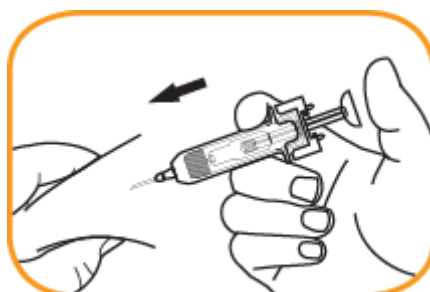


Pārbaudiet zāles šļirces korpusā.

- Nelietojiet, ja šķīdums ir mainījis krāsu, duļķains vai Jūs tajā varat redzēt daļiņas.
- Jūs varat redzēt dažus gaisa burbuļus, tas ir normāli. Šķīduma ar gaisa burbuļiem injekcija zemādā ir nekaitīga.
- Noņemiet uzgali no adatas, noraujot to taisnā virzienā. Uzmanieties, lai nepieskartos adai vai adatu nepieskartos kādai citai virsmai. **Noņemot adatas uzgali, lai izvairītos no priekšlaicīgas adatas nosegšanas ar adatas aizsargu, NEAIZTIECIET adatas aizsarga aktivācijas spaili (1. attēlā atzīmētas ar 3).** Veiciet injekciju 5 minūšu laikā pēc uzgaļa noņemšanas no adatas.

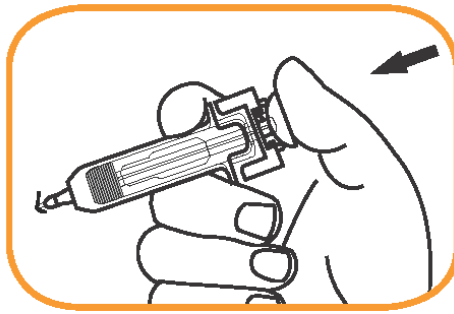


- Ar vienu roku maigi satveriet notīrīto ādas virsmu un cieši turiet.
- Ar otru roku turiet šļirci 45 grādu leņķī pret ādu.
- Ar vienu ātru, īsu kustību ievadiet adā adatu visā tās garumā.

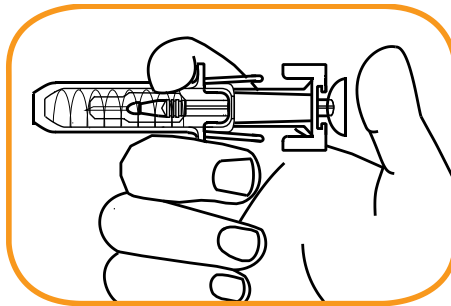


- Ar vienu roku atlaidiet ādu.

- Nospiediet virzuļa galu līdz galam, līdz **visa deva** tiek ievadīta un virzuļa gals ir starp adatas aizsarga aktivācijas spailēm. Šļirces iztukšošanai var būt nepieciešamas līdz pat 10 sekundes.



- Kad šļirce ir iztukšota, rūpīgi izvelciet adatu no ādas tādā pašā leņķī, ar kādu to ievadījāt.
- Noņemiet īkšķi no virzuļa gala. Tukšā šļirce un adata **automātiski atvirzīsies atpakaļ cilindrā** un nofiksēsies.
- Adatas aizsargierīce netiks aktivizēta, līdz netiek ievadīta visa deva.



- Uz dažām sekundēm piespiediet injekcijas vietu ar marlīti.
 - Neberzējiet injekcijas vietu.
 - Ja nepieciešams, injekcijas vietai Jūs varat uzlikt nelielu, lipīgu plāksteri.

4. Pēc lietošanas

- Neizmantojiet šļirci atkārtoti.
- Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.
- Ja Jums, atbilstoši ārsta norādījumiem, ir nepieciešams veikt otru injekciju, atkārtojiet darbības, sākot ar 2. soli.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē certolizumab pegol

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Cimzia un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Cimzia lietošanas
3. Kā lietot Cimzia
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cimzia
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Jūsu ārsts izsniegs Jums Pacienta atgādinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju, kas Jums jāzina pirms Cimzia lietošanas un Cimzia terapijas laikā. Uzglabājiet šo Pacienta atgādinājuma kartīti kopā ar lietošanas instrukciju.

1. Kas ir Cimzia un kādam nolūkam to lieto

Cimzia aktīvā viela ir cilvēka antivielas fragments certolizumaba pegols. Antivielas ir olbaltumi, kas specifiski atpazīst citus olbaltumus un piesaistās pie tiem. Cimzia piesaistās specifiskam olbaltumam, ko sauc par audzēju nekrozes faktoru α (TNF α). Līdz ar to Cimzia bloķē šo TNF α un tiek samazinātas tādas iekaisīgas slimības kā reimatoīdais artrīts, aksiālais spondilartrīts, psoriātiskais artrīts un psoriāze. Zāles, kas piesaistās TNF α , tā arī sauc par TNF blokatoriem.

Cimzia lieto pieaugušajiem šādu iekaisuma izraisītu slimību ārstēšanai:

- **reimatoīdais artrīts;**
- **aksiāls spondilartrīts** (tostarp ankilozējošs spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma);
- **psoriātisks artrīts;**
- **perēkļveida psoriāze.**

Reimatoīdais artrīts

Cimzia lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu. Reimatoīdais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība. Ja Jums ir vidēji smags vai smags aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms var tikt lietotas citas zāles, visbiežāk metotreksāts. Ja pret šīm zālēm Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, Jums tiks nozīmēts Cimzia kombinācijā ar metotreksātu, lai ārstētu reimatoīdo artrītu. Ja ārsts nolēmj, ka metotreksāta lietošana nav piemērota, var lietot tikai Cimzia.

Cimzia kombinācijā ar metotreksātu var lietot arī smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai, bez iepriekšējas metotreksāta vai citu zāļu lietošanas.

Cimzia kombinācijā ar metotreksātu tiek lietots, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus;
- palēninātu slimības izraisītu bojājumu attīstību locītavu skrimšļos un kaulos;
- uzlabotu fiziskās funkcijas un ikdienas veikspēju.

Ankilozējošs spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

Cimzia lieto, lai ārstētu smagu aktīvu ankilozējošu spondilītu un aksiālu spondilartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma (dažkārt dēvēts par bez radiogrāfiska apstiprinājuma aksiālu spondilartrītu). Šīs slimības ir mugurkaula iekaisuma slimības. Ja Jums ir ankilozējošs spondilīts vai bez radiogrāfiska apstiprinājuma aksiāls spondilartrīts, Jums vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja pret šīm zālēm Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, Jums tiks nozīmēts Cimzia, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus;
- uzlabotu fiziskās funkcijas un ikdienas veiktspēju.

Psoriātisks artrīts

Cimzia lieto, lai ārstētu aktīvu psoriātisku artrītu. Psoriātisks artrīts ir locītavu iekaisuma slimība, kas parasti noris vienlaikus ar psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātisks artrīts, Jums vispirms tiks lietotas citas zāles, visbiežāk metotreksāts. Ja pret šīm zālēm Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, Jums tiks nozīmēts Cimzia kombinācijā ar metotreksātu, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus;
- uzlabotu fiziskās funkcijas un ikdienas veiktspēju.

Ja ārsts nolemj, ka metotreksāta lietošana nav piemērota, var lietot tikai Cimzia.

Perēkļveida psoriāze

Cimzia izmanto, lai ārstētu vidēji smagu līdz smagu perēkļveida psoriāzi. Perēkļveida psoriāze ir iekaisīga ādas slimība, kas var ietekmēt arī galvas ādu un nagus.

Cimzia izmanto, lai samazinātu ādas iekaisumu un citas slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Cimzia lietošanas

NELIETOJIET Cimzia šādos gadījumos

- Ja Jums ir **ALERĢIJA** (paaugstināta jutība) pret certolizumaba pegolu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir smaga infekcija, arī aktīva **TUBERKULOZE (TB)**.
- Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga **SIRDS MAZSPĒJA**. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir bijusi vai ir nopietna sirds slimība.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Cimzia terapijas uzsākšanas pastāstiet savam ārstam, ja uz Jums attiecas kāds no šādiem gadījumiem.

Alerģiskas reakcijas

- Ja Jums rodas **ALERĢISKAS REAKCIJAS**, piemēram, spiedoša sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, pārtrauciet Cimzia lietošanu un **NEKAVĒJOTIES** sazinieties ar savu ārstu. Dažas no šīm reakcijām varētu rasties pēc pirmās Cimzia lietošanas.
- Ja Jums kādreiz ir bijusi alerģiska reakcija pret lateksu.

Infekcijas

- Ja Jums bijusi **ATKĀRTOTA** vai **OPORTŪNISTISKA INFEKCIJA** vai citi faktori, kas palielina infekcijas risku (piemēram, terapija ar imūno sistēmu nomācošiem līdzekļiem - zālēm, kas var samazināt Jūsu pretošanās spējas infekcijām).
- Ja Jums ir infekcija vai rodas tās simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums vai problēmas ar zobiem. Cimzia terapijas laikā infekcijas, tai skaitā smagas vai, retos gadījumos, dzīvībai bīstamas infekcijas, Jums var rasties daudz vieglāk.
- Tā kā pacientiem, kas ārstēti ar Cimzia, ziņots par **TUBERKULOZES (TB)** gadījumiem, ārsts pirms Cimzia terapijas sākšanas pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes izpausmes vai simptomi. Pārbaudes laikā ārsts izvaicās par Jūsu slimības vēsturi, pārbaude ietvers krūšu kurvja rentgenizmeklējumu un tuberkulīna raudzi. Jūsu Pacienta atgādinājuma kartītē jābūt reģistrētai šo izmeklējumu veikšanai. Ja tiks noteikta latentas (neaktīvas) tuberkulozes diagnoze, pirms

Cimzia lietošanas sākšanas Jums var būt jālieto atbilstoši prettuberkulozes līdzekļi. Retos gadījumos tuberkuloze var attīstīties terapijas laikā, pat ja esat saņēmis tuberkulozes profilaktisku ārstēšanu. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai esat bijis ciešā saskarē ar tuberkulozes pacientu. Ja Cimzia terapijas laikā vai pēc tās rodas tuberkulozes (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas mazināšanās, apātija, viegls drudzis) vai kādas citas infekcijas simptomi, nekavējoties informējiet par to savu ārstu.

- Ja Jums ir aktīva **VĪRUSA HEPATĪTA B (HBV)** infekcija vai esat tās nēsātājs, Cimzia var palielināt slimības reaktivēšanās risku cilvēkiem, kuri to nēsā. Ja tā notiek, Jums jāpārtrauc Cimzia lietošana. Pirms Cimzia lietošanas uzsākšanas Jūsu ārstam Jūs jāpārbauda uz vīrusa hepatītu B.

Sirds mazspēja

- Ja Jums ir viegla **SIRDS MAZSPĒJA** un tiek ārstēts ar Cimzia, Jūsu sirds mazspēja rūpīgi jāuzrauga ārstam. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijusi vai ir nopietna sirds slimība. Ja Jums rodas jauni sirds mazspējas simptomi (piemēram, elpas trūkums vai kāju pietūkums) vai pasliktinās esošie simptomi, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ārsts var lemt par Cimzia terapijas pārtraukšanu.

Vēzis

- Tas rodas retāk, taču pacientiem, kas ārstēti ar Cimzia vai citu TNF blokatoru, ziņots par dažu veidu **VĒŽA** gadījumiem. Cilvēkiem ar smagāku reimatoīdo artrītu, kuriem slimība bijusi ilgi, var būt lielāks risks saslimt ar vēzi, kas skar limfātisko sistēmu un ko sauc par limfomu, nekā vidēji. Ja lietojat Cimzia, šāds risks saslimt ar limfomu vai kādu citu vēža veidu var palielināties. Bez tam pacientiem, kas lieto Cimzia, novēroti retāki nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja Cimzia terapijas laikā vai pēc tās rodas jauni ādas bojājumi vai esošie ādas bojājumi maina izskatu, pastāstiet par to savam ārstam.
- Ir bijuši gadījumi, ka dažiem bērnu un pusaudžu vecuma pacientiem, kuri saņēma TNF blokatorus, attīstījās vēzis, tostarp arī neparastas vēža formas, kuru rezultātā dažkārt iestājās nāve (skatīt zemāk „Bērni un pusaudži”).

Citas slimības

- Ārstējot ar Cimzia, var palielināties vēža risks pacientiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), vai tiem, kas intensīvi smēķē. Ja Jums ir HOPS, vai arī intensīvi smēķējat, Jums jāpārrunā ar savu ārstu, vai ārstēšana ar TNF blokatoriem ir Jums piemērota.
- Ja Jums ir nervu sistēmas slimība, piemēram, multiplā skleroze, ārsts lems, vai drīkstat lietot Cimzia.
- Dažiem pacientiem organisms var neizstrādāt pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz organismam apkarot infekciju vai apstādināt asiņošanu. Ja Jums rodas drudzis, kas neizzūd, ļoti viegli rodas zilumi vai asiņošana vai izskatāties ļoti bāls, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Ārsts var lemt par Cimzia terapijas pārtraukšanu.
- Retāk var rasties slimības, ko sauc par vilkēdi, simptomi (piemēram, pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums). Ja Jums rodas šādi simptomi, sazinieties ar savu ārstu. Jūsu ārsts var ieteikt pārtraukt ārstēšanu ar Cimzia.

Vakcinēšana

- Pastāsiest ārstam, ja Jums bijusi vai ir paredzama vakcinācija. Cimzia lietošanas laikā Jūs nedrīkstat saņemt noteiktas (dzīvās) vakcīnas.
- Noteiktas vakcīnas var izraisīt infekcijas. Ja Jūs grūtniecības laikā saņēmat Cimzia, Jūsu bērnam var būt palielināts šādas infekcijas risks līdz apmēram pieciem mēnešiem pēc pēdējās devas, ko saņēmat grūtniecības laikā. Svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Cimzia lietošanu, lai viņi varētu nolemt, kad Jūsu bērnam jāsaņem kāda no vakcīnām.

Operācijas vai zobārstniecības manipulācijas

- Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs gatavojaties kādai operācijai vai zobārstniecības manipulācijai. Pastāstiet ķirurgam vai zobārstam, ka Jūs tiek ārstēti ar Cimzia un uzrādiet viņiem savu Pacienta atgādinājuma kartīti.

Bērni un pusaudži

Cimzia nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem jaunākiem par 18 gadu vecumu.

Citas zāles un Cimzia

Jūs **NEDRĪKSTAT** lietot Cimzia, ja lietojat sekojošus reimatoīdā artrīta ārstēšanai nepieciešamos līdzekļus:

- anakinru;
- abataceptu.

Ja Jums ir kādi jautājumi, vaicāji savam ārstam.

Cimzia var lietot kopā ar:

- metotreksātu;
- kortikosteroīdiem vai
- pretsāpju līdzekļiem, tai skaitā nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Cimzia lietošana grūtniecības laikā ir pieļaujama gadījumā, ja tas ir noteikti nepieciešams. Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, pārrunāji ar ārstu atbilstošas kontracepcijas lietošanu, kamēr saņemāt Cimzia. Sievietēm plānojot grūtniecību, kontracepcijas lietošana būtu jāturpina 5 mēnešus pēc pēdējās Cimzia devas.

Ja Jūs grūtniecības laikā saņemāt Cimzia, Jūsu bērnam var būt palielināts infekcijas rašanās risks. Svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Cimzia lietošanu pirms bērna saņem kādu vakcīnu (sīkāku informāciju skatīt punktā par vakcināciju).

Cimzia var lietot barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Cimzia var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšana ar Cimzia var izraisīt reiboni (tai skaitā vertigo, redzes traucējumus un nogurumu).

Cimzia satur nātriju acetātu un nātriju hlorīdu

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 400 mg devā, t.i., būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Cimzia

Vienmēr lietoji šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāji ārstam vai farmaceitam.

Reimatoīdais artrīts

- Sākuma deva pieaugušajiem ar reimatoīdo artrītu ir 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā.
- Tai seko uzturošā deva 200 mg katras 2 nedēļas. Ja Jums ir atbildes reakcija uz zālēm, ārsts var nozīmēt Jums alternatīvu uzturošo devu 400 mg katru ceturto nedēļu.
- Cimzia terapijas laikā metotreksāta lietošanu turpina. Ja ārsts nolemj, ka metotreksāta lietošana nav piemērota, var lietot tikai Cimzia.

Aksiāls spondilartrīts

- Sākuma deva pieaugušajiem ar aksiālu spondilartrītu ir 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā.
- Tai seko uzturošā deva 200 mg katru otro nedēļu (sākot no 6. nedēļas) vai 400 mg katru ceturto nedēļu (sākot no 8. nedēļas), kā norādījis ārsts. Ja esat saņēmis Cimzia vismaz 1 gadu un Jums ir

atbildes reakcija uz šīm zālēm, ārsts var nozīmēt mazāku uzturošo devu – 200 mg ik pēc 4 nedēļām.

Psoriātisks artrīts

- Sākuma deva pieaugušajiem ar psoriātisku artrītu ir 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā.
- Tai seko uzturošā deva 200 mg katras 2 nedēļas. Ja Jums ir atbildes reakcija uz zālēm, ārsts var nozīmēt Jums alternatīvu uzturošo devu 400 mg katru ceturto nedēļu.
- Cimzia terapijas laikā metotreksāta lietošanu turpina. Ja ārsts nolemj, ka metotreksāta lietošana nav piemērota, var lietot tikai Cimzia.

Perēkļveida psoriāze

- Sākuma deva pieaugušajiem ar perēkļveida psoriāzi ir 400 mg ik pēc 2 nedēļām (lieto 0., 2. un 4. nedēļā).
- Tai seko uzturošā deva 200 mg deva ik pēc 2 nedēļām vai 400 mg ik pēc 2 nedēļām, kā norādījis ārsts.

Kā ievada Cimzia

Cimzia Jums parasti ievadīs ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists. Cimzia Jums ievadīs ar vienu (200 mg deva) vai divām (400 mg deva) injekcijām zem ādas (subkutāni, saīsinājums: s.c.). Parasti tas tiek ievadīts augšstilbā vai vēderā. Tomēr injekciju neveic vietā, kur āda ir apsārtusi, ievainota vai sacietējusi.

Norādījumi par Cimzia injekcijas ievadīšanu sev pašam

Pēc atbilstošas apmācības ārsts var Jums atļaut injicēt Cimzia sev pašam. Norādījumus par Cimzia injicēšanu varat izlasīt šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ja ārsts Jums ir atļāvis injicēt zāles pašam, Jums jāsazinās ar savu ārstu, pirms turpināt injekciju ievadīšanu:

- pēc 12 nedēļām, ja Jums ir reimatoīdais artrīts, aksiāls spondilartrīts vai psoriātisks artrīts;
- pēc 16 nedēļām, ja Jums ir perēkļveida psoriāze.

Tas nepieciešams, lai ārsts varētu noteikt, vai Cimzia iedarbojas pareizi vai arī ir nepieciešams piemērot citu ārstēšanu.

Ja esat lietojis Cimzia vairāk nekā noteikts

Ja ārsts Jums atļāvis veikt injekcijas sev pašam, un Jūs nejauši esat ievadījis Cimzia biežāk, nekā noteikts, Jums par to jāpastāsta savam ārstam. Vienmēr ņemiet līdzi Pacienta atgādinājuma kartīti un Cimzia iepakojumu pat tad, ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Cimzia

Ja ārsts Jums atļāvis veikt injekcijas sev pašam, un Jūs esat aizmirsis sev veikt injekciju, Jums jāievada nākamā Cimzia deva, tiklīdz to atceraties. Tad aprunājieties ar ārstu un ievadiet nākamās devas atbilstoši norādījumiem.

Ja pārtraucat lietot Cimzia

Nepārtrauciet Cimzia lietošanu, pirms tam to nepārrunājot ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

NEKAVĒJOTIES pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām:

- smagi izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas izpausmes;
- pietūkusi seja, rokas, kājas (angioneirotiskā tūska);
- apgrūtināta elpošana, rīšana (šos simptomus var izraisīt daudz iemeslu);

- elpas trūkums slodzes laikā vai noguļoties vai kāju pietūkšana (sirds mazspēja);
- asins sistēmas traucējumu simptomi, piemēram, pastāvīgs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums (pancitopēnija, anēmija, mazs trombocītu skaits, mazs leukocītu skaits) ;
- nopietni izsitumi uz ādas. Tie uz ķermeņa var parādīties kā sārtas mērķim līdzīgas makulas vai apaļi plankumi, kuru centrā nereti ir pūšļi, ādas lobīšanās, čūlas mutes dobumā, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs, un pirms to rašanās var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi. (Stīvensa-Džonsona sindroms)

CIK ĀTRI VIEN IESPĒJAMS pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām:

- infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, savārgums, brūces, zobu problēmas, dedzināšana urinēšanas laikā;
- vājuma vai noguruma sajūta;
- klepus;
- tirpšana;
- nejutīgums;
- redzes dubultošanās;
- roku vai kāju vājums;
- zilums, kas neuzsūcas, vai brūce, kas nedzīst.

Šos simptomus var izraisīt kāda no zemāk norādītajām blakusparādībām, kas novērota Cimzia lietošanas laikā.

Bieži (var skart 1 no 10 lietotājiem):

- bakteriāla infekcija jebkurā ķermeņa vietā (strutu uzkrāšanās);
- vīrusu infekcija (arī aukstumpumpas, jostas roze un gripa);
- drudzis;
- paaugstināts asinsspiediens;
- izsitumi vai nieze;
- galvassāpes (arī migrēna);
- jušanas traucējumi, piemēram, nejutīgums, tirpšana, dedzinoša sajūta;
- vājuma un vispārēja savārguma sajūta;
- sāpes;
- asins sistēmas traucējumi;
- aknu problēmas;
- reakcijas injekcijas vietā;
- slikta dūša.

Retāk (var skart 1 no 100 lietotājiem):

- alerģiski stāvokļi, arī alerģiskas iesnas un alerģiskas reakcijas pret zālēm (tai skaitā anafilaktiskais šoks);
- antivielas pret normāliem audiem;
- asins un limfātiskās sistēmas audzēji, piemēram, limfoma un leikoze;
- parenhimatozu orgānu vēzis;
- ādas vēzis, pirmsvēža ādas bojājumi;
- labdabīgi (ne-vēža) audzēji un cistas (arī ādas);
- sirds slimības, novājināts sirds muskulis, sirds mazspēja, sirdslēkme, diskomforta vai spiediena sajūta krūtīs, patoloģisks sirdsdarbības ritms, tai skaitā neregulāra sirdsdarbība, sirdsklauves;
- tūska (sejas vai kāju pietūkšana);
- vilkēdes (imūna/saistaudu saslimšana) simptomi (locītavu sāpes, izsitumi uz ādas, fotosensitivitāte un drudzis);
- asinsvadu iekaisums;
- sepse (smaga infekcija, kas var izraisīt orgānu mazspēju, šoku vai nāvi);
- tuberkulozes infekcija;
- sēnīšu infekcija (rodas, ja novājināta organisma spēja pretoties infekcijai);

- elpošanas sistēmas slimības un iekaisums (arī astma, elpas trūkums, klepus, aizlikti deguna blakusdobumi, pleirīts vai apgrūtināta elpošana);
- kuņģa traucējumi, tai skaitā šķidruma uzkrāšanās vēdera dobumā, čūlas (tai skaitā mutes dobumā), perforācija (plīsums), vēdera uzpūšanās, iekaisums, grēmas, gremošanas traucējumi, sausa mute;
- žults traucējumi;
- problēmas ar muskulatūru, tai skaitā paaugstināts muskuļu enzīmu līmenis;
- dažādu sāļu līmeņa pārmaiņas asinīs;
- holesterīna un taukvielu līmeņa pārmaiņas asinīs;
- asins trombi vēnās vai plaušās;
- asiņošana vai asinsizplūdumi;
- asins šūnu skaita pārmaiņas, tai skaitā samazināts eritrocītu skaits (anēmija), mazs trombocītu skaits, palielināts trombocītu skaits;
- palielināti limfmezgli;
- gripai līdzīgi simptomi, drebuļi, izmainīta temperatūras sajūta, svīšana naktī, pietvīkums;
- trauksme un garastāvokļa pārmaiņas, piemēram, depresija, ēstgribas traucējumi, ķermeņa masas pārmaiņas;
- dzīvēstēšana ausīs;
- reibonis (vertigo);
- ģīboņa sajūta, arī samaņas zudums;
- ekstremitāšu nervu slimības, tai skaitā ar nejutīguma, tirpšanas, dedzinošas sajūtas simptomiem, reibonis, trīce;
- ādas bojājumi, piemēram, psoriāzes slimības sākums vai pasliktināšanās, ādas iekaisums (piemēram, ekzēma), sviedru dziedzeru slimības, čūlas, fotosensitivitāte (pārmērīga ādas reakcija uz saules gaismu), pinnes, matu izkrišana, krāsas maiņa, nagu bojājumi, sausa āda un bojājumi;
- dzīšanas traucējumi;
- nieru un urīnceļu traucējumi, arī nieru darbības traucējumi, asinis urīnā un urīnceļu slimības;
- menstruālā cikla (mēnešreižu) traucējumi, tai skaitā asiņošanas neesamība vai smaga vai neregulāra asiņošana;
- krūts slimības;
- acs un plakstiņu iekaisums, redzes traucējumi, asarošanas;
- paaugstināts dažu rādītāju līmenis asinīs (paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs);
- pagarināts asinsreces (koagulācijas) laiks.

Reti (var skart 1 no 1000 lietotājiem):

- kuņģa-zarnu trakta vēzis, melanoma;
- plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība, pneimonīts);
- insults, nosprostoti asinsvadi (arterioskleroze), slikta asinsrite, kas izraisa nejutīgumu un bālumu kājās un pirkstos (Reino sindroms), ādas krāsas izmaiņas kā purpursārti plankumi, mazās vēnas, kuras atrodas tuvu ādas virsmai, var kļūt redzamākas;
- perikarda iekaisums;
- aritmija;
- palielināta liesa;
- eritrocītu skaita palielināšanās;
- leukocītu morfoloģiskas izmaiņas;
- akmeņu veidošanās žultspūslī;
- nieru darbības traucējumi (tai skaitā nefrīts);
- imūnās sistēmas slimības, piemēram, sarkoidoze (izsitumi, locītavu sāpes, drudzis), seruma slimība, taukaidu iekaisums, angioneirotiskā tūska (lūpu, sejas, rīkles pietūkums);
- vairogdziedzera slimības (kākslis, nogurums, samazināta ķermeņa masa);
- paaugstināts dzelzs līmenis;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- pašnāvības mēģinājums, psihisko funkciju traucējumi, delīrijs;
- dzirdes, redzes vai sejas nervu iekaisums, koordinācijas vai līdzsvara traucējumi;

- pastiprinātas kuņģa-zarnu trakta kustības;
- fistula (cauruļveida kanāls no viena orgāna ar citu) (jebkurā vietā);
- mutes dobuma sasilšanas, ieskaitot sāpes rīšanas laikā;
- ādas lobīšanās, pūšļu veidošanās, matu tekstūras izmaiņas;
- seksuālā disfunkcija;
- krampji;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (nopietns ādas stāvoklis, kura agrīnie simptomi ir savārgums, drudzis, galvassāpes un izsitumi);
- iekaisuši izsitumi uz ādas (*erythema multiforme*);
- Lihenoīdas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- multiplā skleroze*;
- *Guillain-Barré* sindroms*;
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža veids)*.
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas.

*Šie gadījumi bija saistīti ar šo zāļu grupu, bet sastopamības biežums ar Cimzia nav zināms.

Citas blakusparādības

Lietojot Cimzia citu slimību ārstēšanai, radušās šādas retākas blakusparādības:

- kuņģa un zarnu trakta stenoze (gremošanas sistēmas daļas sašaurināšanās);
- kuņģa un zarnu trakta obstrukcija (gremošanas sistēmas aizsprostojums);
- vispārēja fiziskās veselības pasliktināšanās;
- spontānais aborts;
- azoospermija (spermatozoīdu neveidošanās).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Cimzia

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma un pildspalvveida pilnšļircis pēc attiecīgi „Derīgs līdz:” un „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Pildspalvveida pilnšļirci uzglabāt ārējā kastītē. Sargāt no gaismas.

Pildspalvveida pilnšļircis var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu periodu, ne ilgāk par 10 dienām, pasargājot no gaismas. Šī perioda beigās pildspalvveida pilnšļircis **ir jāizlieto vai jāizmet.**

Nelietot šīs zāles, ja šķīdums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai tajā ir redzamas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Cimzia satur

- Aktīvā viela ir certolizumaba pegols. Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 200 mg certolizumaba pegola vienā ml.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs acetāts, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktā „Cimzia satur nātrijs acetātu un nātrijs hlorīdu”).

Cimzia ārējais izskats un iepakojums

Cimzia ir pieejams lietošanai gatavā pildspalvveida pilnšļircē (AutoClicks) šķīduma injekcijām veidā. Šķīdums ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz dzeltens.

Viens Cimzia iepakojums satur:

- divas AutoClicks pildspalvveida pilnšļirces ar šķīdumu un
- divus spirta tamponus (injekcijai izvēlētajās vietās notīrīšanai).

Pieejami iepakojumi pa 2 pildspalvveida pilnšļircēm un 2 spirta tamponiem, vairāku devu iepakojums pa 6 (3 iepakojumi pa 2) pildspalvveida pilnšļircēm un 6 (3 iepakojumi pa 2) spirta tamponiem un vairāku devu iepakojums pa 10 (5 iepakojumi pa 2) pildspalvveida pilnšļircēm un 10 (5 iepakojumi pa 2) spirta tamponiem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

UCB Pharma S.A.
Allee de la Recherche 60
B-1070 Brisele
Beļģija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beigiē/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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta: {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

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

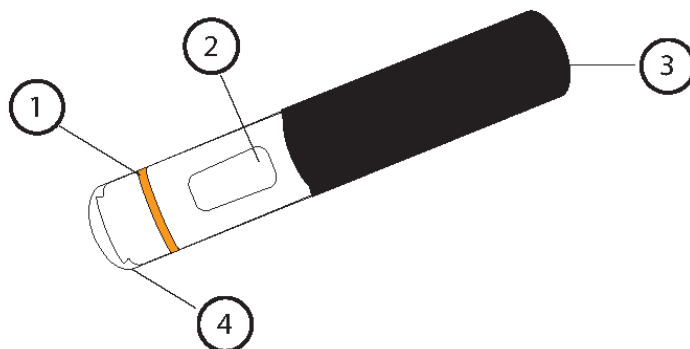
Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

NORĀDĪJUMI PAR CIMZIA INJEKCIJĀM PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCĒ LIETOŠANU

Pēc atbilstošas apmācības injekciju sev varat veikt pats vai Jums to var veikt cita persona, piemēram, ģimenes loceklis vai draugs. Šajos norādījumos izskaidrots, kā lietot pildspalvveida pilnšļirci (AutoClicks), lai injicētu Cimzia. Lūdzu, rūpīgi izlasiet instrukciju un secīgi to ievērojiet. Ārsts vai veselības aprūpes speciālists Jūs apmācīs veikt injekciju sev pašam. Nemēģiniet zāles sev ievadīt pats, ja neesat pārliecināts, ka saprotat, kā sagatavot injekciju un to ievadīt.

Zemāk redzama AutoClicks pildspalvveida pilnšļirces uzbūve.



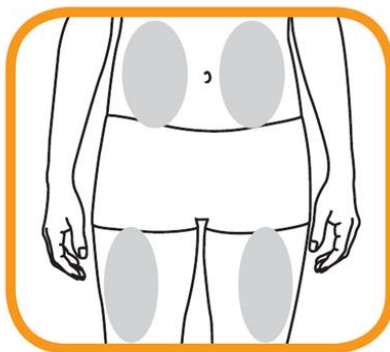
- 1: Oranžā josla
- 2: Skata lodziņš
- 3: Melns rokturis
- 4: Uzgalis

1. Sagatavošanās

- Izņemiet Cimzia iepakojumu no ledusskapja.
 - Ja iepakojumam trūkst vai ir bojāts pārklājums(-i) – nelietojiet to un sazinieties ar farmaceitu.
- Izņemiet šādus priekšmetus no Cimzia iepakojuma un novietojiet tos uz tīras, gludas virsmas:
 - vienu vai divas AutoClicks pildspalvveida pilnšļirci(-es), atkarībā no Jums nozīmētās devas;
 - vienu vai divus spirta tamponu(-us).
- Pārbaudiet uz pildspalvveida pilnšļirces un iepakojuma norādīto derīguma termiņu. Nelietojiet Cimzia pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma un pildspalvveida pilnšļirces pēc atbilstoši "Derīgs līdz:" vai "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Ļaujiet AutoClicks pildspalvveida pilnšļircei(-ēm) sasilt līdz istabas temperatūrai. Tam būs nepieciešamas 30 līdz 45 minūtes. Tas palīdzēs mazināt nepatīkamās sajūtas injekcijas laikā.
 - Nesildiet zāles – ļaujiet tām sasilt pašām.
 - Nenoņemiet vāciņu, kamēr neesat gatavs veikt injekciju.
- Rūpīgi nomazgājiet rokas.

2. Injekcijas vietas izvēlēšanās un sagatavošana

- Izvēlieties vietu uz augšstilba vai vēdera.



- Katra jauna injekcija jāveic no iepriekšējās injekcijas vietas atšķirīgā vietā.
 - Neveiciet injekciju vietā, kur āda ir apsārtusi, nobrāzta vai sacietējusi.
 - Ar pievienoto spirta tamponu notīriet injekcijas vietu, ar riņķveida kustību pārvietojoties no centra uz ārpusi.
 - Notīrītai vietai nepieskarieties līdz injekcijas veikšanai.

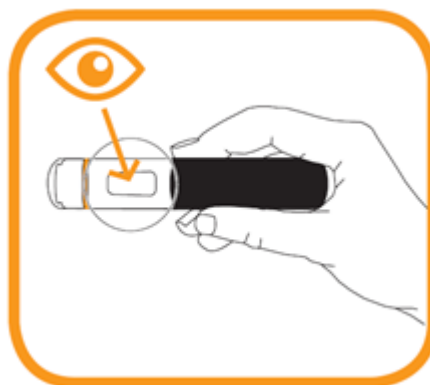
3. Injekcija

- AutoClicks pildspalvveida pilnšļirce ir veidota tā, lai tā darbotos precīzi un droši. Tomēr, ja kādā no turpmāk aprakstītajiem soļiem rodas kļūda un/vai Jūs nejūtaties drošs par injekcijas procesu, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.
- Pildspalvveida pilnšļirce nav jāsakrata.



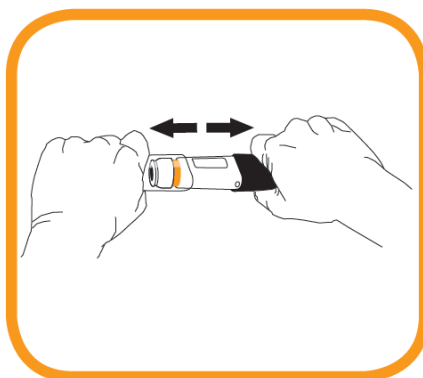
Pārbaudiet zāles caur skata lodziņu.

- Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja šķīdums ir mainījis krāsu, duļķains vai, ja Jūs tajā varat saskatīt daļiņas.
- Jūs varat redzēt gaisa burbuļus, tas ir normāli. Šķīduma ar gaisa burbuļiem injekcija zemādā ir nekaitīga.



- Turiet pildspalvveida pilnšļirci stingri ar vienu roku pie melnā roktura.

- Satveriet vāciņu ar otru roku un noņemiet to, atvelkot taisnā līnijā. Negroziet vāciņu, kamēr to ņemat nost, jo tā var nobloķēt iekšējo mehānismu.



- Veiciet injekciju 5 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas. **Nelieciet vāciņu atpakaļ.**
- Lai arī neredzams, adatas gals tagad ir atklāts. Nemēģiniet pieskarties adatai, jo tas var aktivēt pildspalvveida pilnšļirci. Turiet pildspalvveida pilnšļirci taisni (90° leņķī) pret ādu, kas iepriekš ir notīrīta (“injekcijas vieta”).



- Spiediet pildspalvveida pilnšļirci stingri pret ādu. Injekcija sākas, kad tiek sadzirdēts pirmais klikšķis un oranžā josla pildspalvveida pilnšļirces apakšējā daļā pazūd.



- Turpiniet turēt pildspalvveida pilnšļirci cieši pret ādu, kamēr sadzirdiet otro klikšķi un skata lodziņš kļūst oranžs. Tas var aizņemt apmēram 15 sekundes. Šajā laikā injekcija tiks pabeigta. Ja skata lodziņš kļūst oranžs un Jūs esat dzirdējis otro klikšķi, tas nozīmē, ka injekcija ir

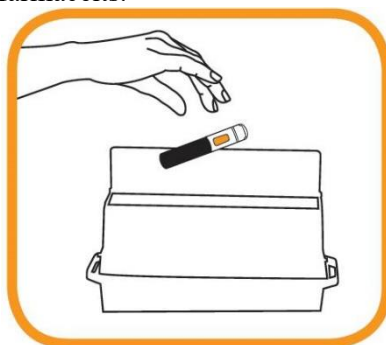
pabeigta. Ja Jūs jūtaties nedrošs par injekcijas procesu, lūdzu kontaktēties ar savu ārstu vai farmaceitu. Nemēģiniet atkārtot injekcijas procesu bez konsultēšanās ar ārstu vai farmaceitu.



- Adata automātiski tiks ievietota atpakaļ tukšajā pildspalvā. Nemēģiniet pieskarties adai.
- Tagad Jūs varat noņemt izlietoto pildspalvu, uzmanīgi velkot to taisni augšup no ādas.
- Izmantojiet marles gabaliņu, lai uz dažām sekundēm injekcijas vietā izdarītu spiedienu.
 - Neberzējiet injekcijas vietu.
 - Ja nepieciešams, Jūs varat piesegt injekcijas vietu ar nelielu pielīpošu pārsēju.

4. Pēc lietošanas

- Neizmantojiet pildspalvu atkārtoti. Nav nepieciešams uzlikt atpakaļ vāciņu.
- Pēc injekcijas nekavējoties izmetiet izlietoto pildspalvu(-as) īpašā konteinerā, kā to norādījis Jūsu ārsts, medicīnas māsa vai farmaceits.



- Uzglabāiet konteineru bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Ja Jums, atbilstoši ārsta norādījumiem, ir nepieciešams veikt otru injekciju, atkārtojiet darbības, sākot ar 2. soli.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Cimzia 200 mg šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtīdā certolizumab pegol

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Cimzia un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Cimzia lietošanas
3. Kā lietot Cimzia
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cimzia
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Jūsu ārsts izsniegs Jums Pacienta atgādinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju, kas Jums jāzina pirms Cimzia lietošanas un Cimzia terapijas laikā. Uzglabājiet šo Pacienta atgādinājuma kartīti kopā ar lietošanas instrukciju.

1. Kas ir Cimzia un kādam nolūkam to lieto

Cimzia aktīvā viela ir cilvēka antiviēlas fragments certolizumaba pegols. Antiviēlas ir olbaltumi, kas specifiski atpazīst citus olbaltumus un piesaistās pie tiem. Cimzia piesaistās specifiskam olbaltumam, ko sauc par audzēju nekrozes faktoru α (TNF α). Līdz ar to Cimzia bloķē šo TNF α un tiek samazinātas tādas iekaisīgas slimības kā reimatoīdais artrīts, aksiālais spondilartrīts, psoriātiskais artrīts un psoriāze. Zāles, kas piesaistās TNF α , tā arī sauc par TNF blokatoriem.

Cimzia lieto pieaugušajiem šādu iekaisuma izraisītu slimību ārstēšanai:

- **reimatoīdais artrīts;**
- **aksiāls spondilartrīts** (tostarp ankilozējošs spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma);
- **psoriātisks artrīts;**
- **perēkļveida psoriāze.**

Reimatoīdais artrīts

Cimzia lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu. Reimatoīdais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība. Ja Jums ir vidēji smags vai smags aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms var tikt lietotas citas zāles, visbiežāk metotreksāts. Ja pret šīm zālēm Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, Jums tiks nozīmēts Cimzia kombinācijā ar metotreksātu, lai ārstētu reimatoīdo artrītu. Ja ārsts nolēmj, ka metotreksāta lietošana nav piemērota, var lietot tikai Cimzia.

Cimzia kombinācijā ar metotreksātu var lietot arī smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai, bez iepriekšējas metotreksāta vai citu zāļu lietošanas.

Cimzia kombinācijā ar metotreksātu tiek lietots, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus;
- palēninātu slimības izraisītu bojājumu attīstību locītavu skrimšļos un kaulos;
- uzlabotu fiziskās funkcijas un ikdienas veikspēju.

Ankilozējošs spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

Cimzia lieto, lai ārstētu smagu aktīvu ankilozējošu spondilītu un aksiālu spondilartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma (dažkārt dēvēts par bez radiogrāfiska apstiprinājuma aksiālu spondilartrītu). Šīs slimības ir mugurkaula iekaisuma slimības.

Ja Jums ir ankilozējošs spondilīts vai bez radiogrāfiska apstiprinājuma aksiāls spondilartrīts, Jums vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja pret šīm zālēm Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, Jums tiks nozīmēts Cimzia, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus;
- uzlabotu fiziskās funkcijas un ikdienas veikspēju.

Psoriātisks artrīts

Cimzia lieto, lai ārstētu aktīvu psoriātisku artrītu. Psoriātisks artrīts ir locītavu iekaisuma slimība, kas parasti noris vienlaikus ar psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātisks artrīts, Jums vispirms tiks lietotas citas zāles, visbiežāk metotreksāts. Ja pret šīm zālēm Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, Jums tiks nozīmēts Cimzia kombinācijā ar metotreksātu, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus;
- uzlabotu fiziskās funkcijas un ikdienas veikspēju.

Ja ārsts nolemj, ka metotreksāta lietošana nav piemērota, var lietot tikai Cimzia.

Perēkļveida psoriāze

Cimzia izmanto, lai ārstētu vidēji smagu līdz smagu perēkļveida psoriāzi. Perēkļveida psoriāze ir iekaisīga ādas slimība, kas var ietekmēt arī galvas ādu un nagus.

Cimzia izmanto, lai samazinātu ādas iekaisumu un citas slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Cimzia lietošanas

NELIETOJIET Cimzia šādos gadījumos

- Ja Jums ir **ALERĢIJA** (paaugstināta jutība) pret certolizumaba pegolu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir smaga infekcija, arī aktīva **TUBERKULOZE (TB)**.
- Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga **SIRDS MAZSPĒJA**. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir bijusi vai ir nopietna sirds slimība.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Cimzia terapijas uzsākšanas pastāstiet savam ārstam, ja uz Jums attiecas kāds no šādiem gadījumiem.

Alerģiskas reakcijas

- Ja Jums rodas **ALERĢISKAS REAKCIJAS**, piemēram, spiedoša sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, pārtrauciet Cimzia lietošanu un **NEKAVĒJOTIES** sazinieties ar savu ārstu. Dažas no šīm reakcijām varētu rasties pēc pirmās Cimzia lietošanas.
- Ja Jums kādreiz ir bijusi alerģiska reakcija pret lateksu.

Infekcijas

- Ja Jums bijusi **ATKĀRTOTA** vai **OPORTŪNISTISKA INFEKCIJA** vai citi faktori, kas palielina infekcijas risku (piemēram, terapija ar imūno sistēmu nomācošiem līdzekļiem - zālēm, kas var samazināt Jūsu pretošanās spējas infekcijām).
- Ja Jums ir infekcija vai rodas tās simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums vai problēmas ar zobiem. Cimzia terapijas laikā infekcijas, tai skaitā smagas vai, retos gadījumos, dzīvībai bīstamas infekcijas, Jums var rasties daudz vieglāk.
- Tā kā pacientiem, kas ārstēti ar Cimzia, ziņots par **TUBERKULOZES (TB)** gadījumiem, ārsts pirms Cimzia terapijas sākšanas pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes izpausmes vai simptomi. Pārbaudes laikā ārsts izvaicās par Jūsu slimības vēsturi, pārbaude ietvers krūšu kurvja rentgenizmeklējumu un tuberkulīna raudzi. Jūsu Pacienta atgādinājuma kartītē jābūt reģistrētai šo izmeklējumu veikšanai. Ja tiks noteikta latentas (neaktīvas) tuberkulozes diagnoze, pirms

Cimzia lietošanas sākšanas Jums var būt jālieto atbilstoši prettuberkulozes līdzekļi. Retos gadījumos tuberkuloze var attīstīties terapijas laikā, pat ja esat saņēmis tuberkulozes profilaktisku ārstēšanu. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai esat bijis ciešā saskarē ar tuberkulozes pacientu. Ja Cimzia terapijas laikā vai pēc tās rodas tuberkulozes (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas mazināšanās, apātija, viegls drudzis) vai kādas citas infekcijas simptomi, nekavējoties informējiet par to savu ārstu.

- Ja Jums ir aktīva **VĪRUSA HEPATĪTA B (HBV)** infekcija vai esat tās nēsātājs, Cimzia var palielināt slimības reaktivēšanās risku cilvēkiem, kuri to nēsā. Ja tā notiek, Jums jāpārtrauc Cimzia lietošana. Pirms Cimzia lietošanas uzsākšanas Jūsu ārstam Jūs jāpārbauda uz vīrusa hepatītu B.

Sirds mazspēja

- Ja Jums ir viegla **SIRDS MAZSPĒJA** un tiek ārstēts ar Cimzia, Jūsu sirds mazspēja rūpīgi jāuzrauga ārstam. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijusi vai ir nopietna sirds slimība. Ja Jums rodas jauni sirds mazspējas simptomi (piemēram, elpas trūkums vai kāju pietūkums) vai pasliktinās esošie simptomi, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ārsts var lemt par Cimzia terapijas pārtraukšanu.

Vēzis

- Tas rodas retāk, taču pacientiem, kas ārstēti ar Cimzia vai citu TNF blokatoru, ziņots par dažu veidu **VĒŽA** gadījumiem. Cilvēkiem ar smagāku reimatoīdo artrītu, kuriem slimība bijusi ilgi, var būt lielāks risks saslimt ar vēzi, kas skar limfātisko sistēmu un ko sauc par limfomu, nekā vidēji. Ja lietojat Cimzia, šāds risks saslimt ar limfomu vai kādu citu vēža veidu var palielināties. Bez tam pacientiem, kas lieto Cimzia, novēroti retāki nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja Cimzia terapijas laikā vai pēc tās rodas jauni ādas bojājumi vai esošie ādas bojājumi maina izskatu, pastāstiet par to savam ārstam.
- Ir bijuši gadījumi, ka dažiem bērnu un pusaudžu vecuma pacientiem, kuri saņēma TNF blokatorus, attīstījās vēzis, tostarp arī neparastas vēža formas, kuru rezultātā dažkārt iestājās nāve (skatīt zemāk „Bērni un pusaudži”).

Citas slimības

- Ārstējot ar Cimzia, var palielināties vēža risks pacientiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), vai tiem, kas intensīvi smēķē. Ja Jums ir HOPS, vai arī intensīvi smēķējat, Jums jāpārrunā ar savu ārstu, vai ārstēšana ar TNF blokatoriem ir Jums piemērota.
- Ja Jums ir nervu sistēmas slimība, piemēram, multiplā skleroze, ārsts lems, vai drīkst lietot Cimzia.
- Dažiem pacientiem organisms var neizstrādāt pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz organismam apkarot infekciju vai apstādināt asiņošanu. Ja Jums rodas drudzis, kas neizzūd, ļoti viegli rodas zilumi vai asiņošana vai izskatāties ļoti bāls, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Ārsts var lemt par Cimzia terapijas pārtraukšanu.
- Retāk var rasties slimības, ko sauc par vilkēdi, simptomi (piemēram, pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums). Ja Jums rodas šādi simptomi, sazinieties ar savu ārstu. Jūsu ārsts var ieteikt pārtraukt ārstēšanu ar Cimzia.

Vakcinēšana

- Pastāsiest ārstam, ja Jums bijusi vai ir paredzama vakcinācija. Cimzia lietošanas laikā Jūs nedrīkst saņemt noteiktas (dzīvās) vakcīnas.
- Noteiktas vakcīnas var izraisīt infekcijas. Ja Jūs grūtniecības laikā saņēmat Cimzia, Jūsu bērnam var būt palielināts šādas infekcijas risks līdz apmēram pieciem mēnešiem pēc pēdējās devas, ko saņēmat grūtniecības laikā. Svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Cimzia lietošanu, lai viņi varētu nolemt, kad Jūsu bērnam jāsaņem kāda no vakcīnām.

Operācijas vai zobārstniecības manipulācijas

- Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs gatavojaties kādai operācijai vai zobārstniecības manipulācijai. Pastāstiet ķirurgam vai zobārstam, ka Jūs tiekat ārstēts ar Cimzia un uzrādiet viņiem savu Pacienta atgādinājuma kartīti.

Bērni un pusaudži

Cimzia nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem jaunākiem par 18 gadu vecumu.

Citas zāles un Cimzia

Jūs **NEDRĪKSTAT** lietot Cimzia, ja lietojat sekojošus reimatoīdā artrīta ārstēšanai nepieciešamos līdzekļus:

- anakinru;
- abataceptu.

Ja Jums ir kādi jautājumi, vaicāji savam ārstam.

Cimzia var lietot kopā ar:

- metotreksātu;
- kortikosteroīdiem vai
- pretsāpju līdzekļiem, tai skaitā nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Cimzia lietošana grūtniecības laikā ir pieļaujama gadījumā, ja tas ir nepārprotami nepieciešams. Ja esat sievietē reproduktīvā vecumā, pārrunāji ar ārstu atbilstošas kontracepcijas lietošanu, kamēr saņemat Cimzia. Sievietēm plānojot grūtniecību, kontracepcijas lietošana būtu jāturpina 5 mēnešus pēc pēdējās Cimzia devas.

Ja Jūs grūtniecības laikā saņemat Cimzia, Jūsu bērnam var būt palielināts infekcijas rašanās risks. Svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Cimzia lietošanu pirms bērna saņem kādu vakcīnu (sīkāku informāciju skatīt punktā par vakcināciju).

Cimzia var lietot barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Cimzia var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšana ar Cimzia var izraisīt reiboni (tai skaitā vertigo, redzes traucējumus un nogurumu).

Cimzia satur nātrija acetātu un nātrija hlorīdu

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 400 mg devā, t.i., būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Cimzia

Vienmēr lietoji šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāji ārstam vai farmaceitam.

Reimatoīdais artrīts

- Sākuma deva pieaugušajiem ar reimatoīdo artrītu ir 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā.
- Tai seko uzturošā deva 200 mg katras 2 nedēļas. Ja Jums ir atbildes reakcija uz zālēm, ārsts var nozīmēt Jums alternatīvu uzturošo devu 400 mg katru ceturto nedēļu.
- Cimzia terapijas laikā metotreksāta lietošanu turpina. Ja ārsts nolemj, ka metotreksāta lietošana nav piemērota, var lietot tikai Cimzia.

Aksiāls spondilartrīts

- Sākuma deva pieaugušajiem ar aksiālu spondilartrītu ir 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā.
- Tai seko uzturošā deva 200 mg katru otro nedēļu (sākot no 6. nedēļas) vai 400 mg katru ceturto nedēļu (sākot no 8. nedēļas), kā norādījis ārsts. Ja esat saņēmis Cimzia vismaz 1 gadu un Jums ir atbildes reakcija uz šīm zālēm, ārsts var nozīmēt mazāku uzturošo devu – 200 mg ik pēc 4 nedēļām.

Psoriātisks artrīts

- Sākuma deva pieaugušajiem ar psoriātisku artrītu ir 400 mg 0., 2. un 4. nedēļā.
- Tai seko uzturošā deva 200 mg katras 2 nedēļas. Ja Jums ir atbildes reakcija uz zālēm, ārsts var nozīmēt Jums alternatīvu uzturošo devu 400 mg katru ceturto nedēļu.
- Cimzia terapijas laikā metotreksāta lietošanu turpina. Ja ārsts nolemj, ka metotreksāta lietošana nav piemērota, var lietot tikai Cimzia.

Perēkļveida psoriāze

- Sākuma deva pieaugušajiem ar perēkļveida psoriāzi ir 400 mg ik pēc 2 nedēļām (lieto 0., 2. un 4. nedēļā).
- Tai seko uzturošā deva 200 mg deva ik pēc 2 nedēļām vai 400 mg ik pēc 2 nedēļām, kā norādījis ārsts.

Kā ievada Cimzia

Cimzia Jums parasti ievadīs ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists. Cimzia Jums ievadīs ar vienu (200 mg deva) vai divām (400 mg deva) injekcijām zem ādas (subkutāni, saīsinājums: s.c.). Parasti tas tiek ievadīts augšstilbā vai vēderā. Tomēr injekciju neveic vietā, kur āda ir apsārtusi, ievainota vai sacietējusi.

Norādījumi par Cimzia injekcijas ievadīšanu sev pašam

Cimzia šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtīdžā (minēts arī kā "zāles") ir paredzēts vienreizējai lietošanai, izmantojot elektromehānisko injekcijas ierīci Ava. Pēc atbilstošas injekcijas tehnikas apmācības, ārsts var Jums atļaut injicēt Cimzia sev pašam.

Lūdzu, izlasiet lietošanas instrukcijas beigās dotos norādījumus par Cimzia injicēšanu un injekcijas ievadīšanas ierīces Ava lietošanas pamācību. Lūdzu, uzmanīgi sekojiet norādījumiem.

Ja ārsts Jums ir atļāvis injicēt zāles pašam, Jums jāsazinās ar savu ārstu, pirms turpināt injekciju ievadīšanu:

- pēc 12 nedēļām, ja Jums ir reimatoīdais artrīts, aksiāls spondilartrīts vai psoriātisks artrīts;
- pēc 16 nedēļām, ja Jums ir perēkļveida psoriāze.

Tas nepieciešams, lai ārsts varētu noteikt, vai Cimzia iedarbojas pareizi vai arī ir nepieciešams piemērot citu ārstēšanu.

Ja esat lietojis Cimzia vairāk nekā noteikts

Ja ārsts Jums atļāvis veikt injekcijas sev pašam, un Jūs nejauši esat ievadījis Cimzia biežāk, nekā noteikts, Jums par to jāpastāsta savam ārstam. Vienmēr ņemiet līdzi Pacienta atgādinājuma kartīti un Cimzia iepakojumu pat tad, ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Cimzia

Ja ārsts Jums atļāvis veikt injekcijas sev pašam, un Jūs esat aizmirsis sev veikt injekciju, Jums jāievada nākamā Cimzia deva pēc iespējas ātrāk, tiklīdz to atceraties un informācijai sazinieties ar savu ārstu. Tad aprunājieties ar ārstu un ievadiet nākamās devas atbilstoši norādījumiem.

Ja pārtraucat lietot Cimzia

Nepārtrauciet Cimzia lietošanu, pirms tam to nepārrunājot ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

NEKAVĒJOTIES pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām:

- smagi izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas izpausmes;
- pietūkusi seja, rokas, kājas (angioneirotiskā tūska);
- apgrūtināta elpošana, rīšana (šos simptomus var izraisīt daudz iemeslu);
- elpas trūkums slodzes laikā vai noguļoties vai kāju pietūkšana (sirds mazspēja);
- asins sistēmas traucējumu simptomi, piemēram, pastāvīgs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums (pāncitopēnija, anēmija, mazs trombocītu skaits, mazs leukocītu skaits) ;
- nopietni izsitumi uz ādas. Tie uz ķermeņa var parādīties kā sārtas mērķim līdzīgas makulas vai apaļi plankumi, kuru centrā nereti ir pūšļi, ādas lobīšanās, čūlas mutes dobumā, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs, un pirms to rašanās var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi. (Stīvensa-Džonsona sindroms).

CIK ĀTRI VIEN IESPĒJAMS pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām:

- infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, savārgums, brūces, zobu problēmas, dedzināšana urinēšanas laikā;
- vājuma vai noguruma sajūta;
- klepus;
- tirpšana;
- nejutīgums;
- redzes dubultošanās;
- roku vai kāju vājums;
- zilums, kas neuzsūcas, vai brūce, kas nedzīst.

Šos simptomus var izraisīt kāda no zemāk norādītajām blakusparādībām, kas novērota Cimzia lietošanas laikā.

Bieži (var skart 1 no 10 lietotājiem):

- bakteriāla infekcija jebkurā ķermeņa vietā (strutu uzkrāšanās);
- vīrusu infekcija (arī aukstumpumpas, jostas roze un gripa);
- drudzis;
- paaugstināts asinsspiediens;
- izsitumi vai nieze;
- galvassāpes (arī migrēna);
- jušanas traucējumi, piemēram, nejutīgums, tirpšana, dedzinoša sajūta;
- vājuma un vispārēja savārguma sajūta;
- sāpes;
- asins sistēmas traucējumi;
- aknu problēmas;
- reakcijas injekcijas vietā;
- slikta dūša.

Retāk (var skart 1 no 100 lietotājiem):

- alerģiski stāvokļi, arī alerģiskas iesnas un alerģiskas reakcijas pret zālēm (tai skaitā anafilaktiskais šoks);
- antivielas pret normāliem audiem;

- asins un limfātiskās sistēmas audzēji, piemēram, limfoma un leikoze;
- parenhimatozu orgānu vēzis;
- ādas vēzis, pirmsvēža ādas bojājumi;
- labdabīgi (ne-vēža) audzēji un cistas (arī ādas);
- sirds slimības, novājināts sirds muskulis, sirds mazspēja, sirdslēkme, diskomforta vai spiediena sajūta krūtīs, patoloģisks sirdsdarbības ritms, tai skaitā neregulāra sirdsdarbība, sirdsklauves;
- tūska (sejas vai kāju pietūkšana);
- vilkēdes (imūna/saistaudu saslimšana) simptomi (locītavu sāpes, izsitumi uz ādas, fotosensitivitāte un drudzis);
- asinsvadu iekaisums;
- sepse (smaga infekcija, kas var izraisīt orgānu mazspēju, šoku vai nāvi);
- tuberkulozes infekcija;
- sēnīšu infekcija (rodas, ja novājināta organisma spēja pretoties infekcijai);
- elpošanas sistēmas slimības un iekaisums (arī astma, elpas trūkums, klepus, aizlikti deguna blakusdobumi, pleirīts vai apgrūtināta elpošana);
- kuņģa traucējumi, tai skaitā šķidruma uzkrāšanās vēdera dobumā, čūlas (tai skaitā mutes dobumā), perforācija (plīsums), vēdera uzpūšanās, iekaisums, grēmas, gremošanas traucējumi, sausa mute;
- žults traucējumi;
- problēmas ar muskulatūru, tai skaitā paaugstināts muskuļu enzīmu līmenis;
- dažādu sāļu līmeņa pārmaiņas asinīs;
- holesterīna un taukvielu līmeņa pārmaiņas asinīs;
- asins trombi vēnās vai plaušās;
- asiņošana vai asinsizplūdumi;
- asins šūnu skaita pārmaiņas, tai skaitā samazināts eritrocītu skaits (anēmija), mazs trombocītu skaits, palielināts trombocītu skaits;
- palielināti limfmezgli;
- gripai līdzīgi simptomi, drebuļi, izmainīta temperatūras sajūta, svīšana naktī, pietvīkums;
- trauksme un garastāvokļa pārmaiņas, piemēram, depresija, ēstgribas traucējumi, ķermeņa masas pārmaiņas;
- dzīvēšana ausīs;
- reibonis (vertigo);
- ģīboņa sajūta, arī samaņas zudums;
- ekstremitāšu nervu slimības, tai skaitā ar nejutīguma, tirpšanas, dedzinošas sajūtas simptomiem, reibonis, trīce;
- ādas bojājumi, piemēram, psoriāzes slimības sākums vai pasliktināšanās, ādas iekaisums (piemēram, ekzēma), sviedru dziedzeru slimības, čūlas, fotosensitivitāte (pārmērīga ādas reakcija uz saules gaismu), pinnes, matu izkrišana, krāsas maiņa, nagu bojājumi, sausa āda un bojājumi;
- dzīšanas traucējumi;
- nieru un urīnceļu traucējumi, arī nieru darbības traucējumi, asinis urīnā un urīnceļu slimības;
- menstruālā cikla (mēnešreižu) traucējumi, tai skaitā asiņošanas neesamība vai smaga vai neregulāra asiņošana;
- krūts slimības;
- acs un plakstiņu iekaisums, redzes traucējumi, asarošanas;
- paaugstināts dažu rādītāju līmenis asinīs (paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs);
- pagarināts asinsreces (koagulācijas) laiks.

Reti (var skart 1 no 1000 lietotājiem):

- kuņģa-zarnu trakta vēzis, melanoma;
- plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība, pneimonīts);
- insults, nosprostoti asinsvadi (arterioskleroze), slikta asinsrite, kas izraisa nejutīgumu un bālumu kājās un pirkstos (Reino sindroms), ādas krāsas izmaiņas kā purpursārti plankumi, mazās vēnas, kuras atrodas tuvu ādas virsmai, var kļūt redzamākas;
- perikarda iekaisums;

- aritmija;
- palielināta liesa;
- eritrocītu skaita palielināšanās;
- leukocītu morfoloģiskas izmaiņas;
- akmeņu veidošanās žultspūslī;
- nieru darbības traucējumi (tai skaitā nefrīts);
- imūnās sistēmas slimības, piemēram, sarkoidoze (izsitumi, locītavu sāpes, drudzis), seruma slimība, taukaidu iekaisums, angioneirotiskā tūska (lūpu, sejas, rīkles pietūkums);
- vairogdziedzera slimības (kākslis, nogurums, samazināta ķermeņa masa);
- paaugstināts dzelzs līmenis;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- pašnāvības mēģinājums, psihisko funkciju traucējumi, delīrijs;
- dzirdes, redzes vai sejas nervu iekaisums, koordinācijas vai līdzsvara traucējumi;
- pastiprinātas kuņģa-zarnu trakta kustības;
- fistula (cauruļveida kanāls no viena orgāna ar citu) (jebkurā vietā);
- mutes dobuma saslimšanas, ieskaitot sāpes rīšanas laikā;
- ādas lobīšanās, pūšļu veidošanās, matu tekstūras izmaiņas;
- seksuālā disfunkcija;
- krampji;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (nopietns ādas stāvoklis, kura agrīnie simptomi ir savārgums, drudzis, galvassāpes un izsitumi);
- iekaisuši izsitumi uz ādas (*erythema multiforme*);
- Lihenoīdas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz glotādām).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- multiplā skleroze*;
- *Guillain-Barré* sindroms*;
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža veids)*.
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas.

*Šie gadījumi bija saistīti ar šo zāļu grupu, bet sastopamības biežums ar Cimzia nav zināms.

Citas blakusparādības

Lietojot Cimzia citu slimību ārstēšanai, radušās šādas retākas blakusparādības:

- kuņģa un zarnu trakta stenoze (gremošanas sistēmas daļas sašaurināšanās);
- kuņģa un zarnu trakta obstrukcija (gremošanas sistēmas aizsprostojums);
- vispārēja fiziskās veselības pasliktināšanās;
- spontānais aborts;
- azospermija (spermatozoīdu neveidošanās).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Cimzia

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma un devu sadalītāja kārtidža attiecīgi pēc „Derīgs līdz:” un „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt devu sadalītāja kārtidžu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Devu sadalītāja kārtidžus var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu periodu, ne ilgāk par 10 dienām, pasargājot no gaismas. Šī perioda beigās devu sadalītāja kārtidžus **ir jāizlieto vai jāizmet.**

Nelietot šīs zāles, ja šķīdums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai tajā ir redzamas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Cimzia satur

- Aktīvā viela ir certolizumaba pegols. Katrs devu sadalītāja kārtidžs satur 200 mg certolizumaba pegola vienā ml.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs acetāts, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām (skatīt 2. apakšpunktā „Cimzia satur nātrijs acetātu un nātrijs hlorīdu”).

Cimzia ārējais izskats un iepakojums

Cimzia ir pieejams lietošanai gatavā devu sadalītāja kārtidžā šķīduma injekcijām veidā. Devu sadalītāja kārtidžu ir paredzēts lietot ar elektromehānisko injekcijas ierīci Ava. Ierīce tiek piegādāta atsevišķi. Šķīdums ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz dzeltens.

Viens Cimzia iepakojums satur:

- divus devu sadalītāja kārtidžus ar šķīdumu un
- divus spirta tamponus (injekcijai izvēlētajās vietās notīrīšanai).

Pieejami iepakojumi pa 2 devu sadalītāja kārtidžiem un 2 spirta tamponiem, vairāku devu iepakojums pa 6 (3 iepakojumi pa 2) devu sadalītāja kārtidžiem un 6 (3 iepakojumi pa 2) spirta tamponiem un vairāku devu iepakojums pa 10 (5 iepakojumi pa 2) devu sadalītāja kārtidžiem un 10 (5 iepakojumi pa 2) spirta tamponiem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

UCB Pharma S.A.

Alle de la Recherche 60

B-1070 Brisele

Beļģija

Ražotājs

UCB Pharma S.A.

Chemin du Foriest

B-1420 Braine l'Alleud

Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien
UCB Pharma S.A./NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България
Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika
UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark
UCB Nordic A/S
Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland
UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα
UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España
UCB Pharma S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France
UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland
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

Lietuva
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge
UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich
UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal
UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România
UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija
Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika
UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland
UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige
UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Latvija

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta: {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

NORĀDĪJUMI PAR CIMZIA INJEKCIJĀM DEVU SADALĪTĀJA KĀRTRIDŽĀ LIETOŠANU

Svarīga informācija

Lūdzu, rūpīgi izlasiet instrukciju – tajā ir izskaidrots, kā injicēt Cimzia, izmantojot devu sadalītāja kārtidžu. Devu sadalītāja kārtidžs ir minēts arī kā "zāles".

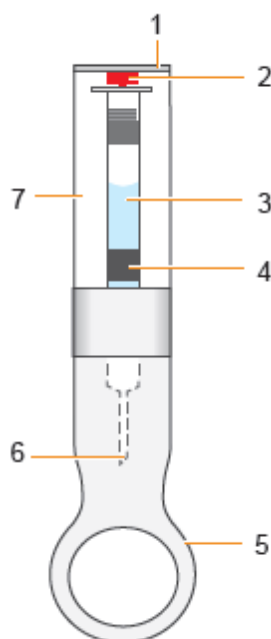
- Zāles ir paredzēts lietot ar elektromehānisko injekcijas ierīci Ava, kura tiek piegādāta atsevišķi.
- **Uzmanīgi izlasiet arī visu Ava lietošanas pamācību.**

Jūs varat veikt injekciju pats vai Jums to var veikt kāda cita persona (aprūpētājs).

Jums jābūt pilnībā apmācītam, ja ārsts uzskata, ka Jūs varat veikt injekciju pats.

- Ārsts vai veselības aprūpes speciālists Jūs apmācīs veikt injekciju sev pašam.
- Ja kaut kas nav skaidrs – lūdzu, jautāriet savam ārstam vai farmaceitam.

Zāles: devu sadalītāja kārtidžs



1. Ārējais vāciņš
2. Zāļu līmeņa indikators
3. Šļirce
4. Zāļu informācijas mikroskāma
5. Adata vāciņš
6. Adata (iekšā vāciņā)
7. Zāļu korpus

Injekcijas ierīce: Ava



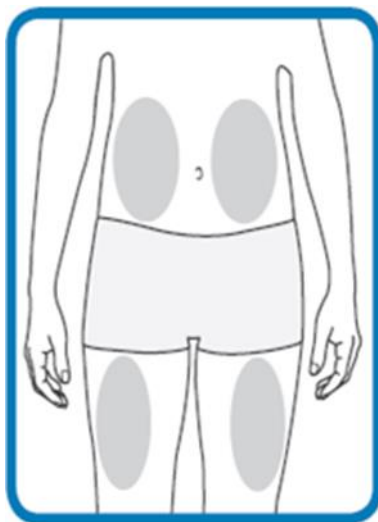
1.  Ieslēgšanas/Izslēgšanas poga
2.  Starta/Pauzes poga
3. Kārtridža/injekcijas atvere
4. Ādas kontakta sensors (ādas kontakta sensors nosaka, kad injekcijas atvere ir pilnībā piespiesta Jūsu ādai)
5. Grozāma poga (injekcijas ātruma regulēšanai)
6. Informācijas ekrāns
7. Micro-USB atvere

1. Sagatavošanās

- Izņemiet Cimzia iepakojumu no ledusskapja.
 - Ja iepakojumam trūkst vai ir bojāts pārklājums(-i) – nelietojiet to un sazinieties ar savu farmaceitu.
- Izņemiet šādus priekšmetus no Cimzia iepakojuma un novietojiet tos uz tīras, gludas virsmas:
 - vienu vai divus zāļu kārtridžus, atkarībā no Jums nozīmētās devas;
 - vienu vai divus spirta tamponu(-us).
- Pārbaudiet uz zālēm un iepakojuma norādīto derīguma termiņu. Nelietojiet Cimzia pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma un uz zālēm atbilstoši pēc "Derīgs līdz:" vai "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Ļaujiet zālēm sasilt līdz istabas temperatūrai. Tam būs nepieciešamas 30-45 minūtes. Tas palīdzēs mazināt nepatīkamās sajūtas injekcijas laikā.
 - Nesildiet zāles – ļaujiet tām sasilt pašām.
 - Lai notīrītu kondensātu no kārtridža ārpuses, izmantojiet tīru, sausu lupatiņu.
- Nenoņemiet vāciņu no adatas, kamēr ierīce Ava neprasa to darīt.
- Rūpīgi nomazgājiet rokas.

2. Injekcijas vietas izvēlēšanās un sagatavošana

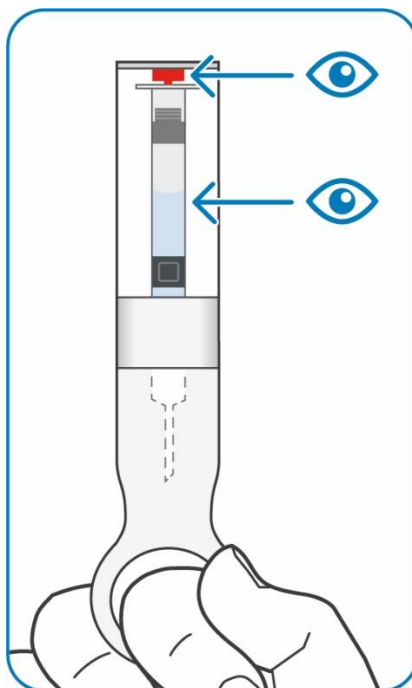
- Izvēlieties vietu uz augšstilba vai vēdera.



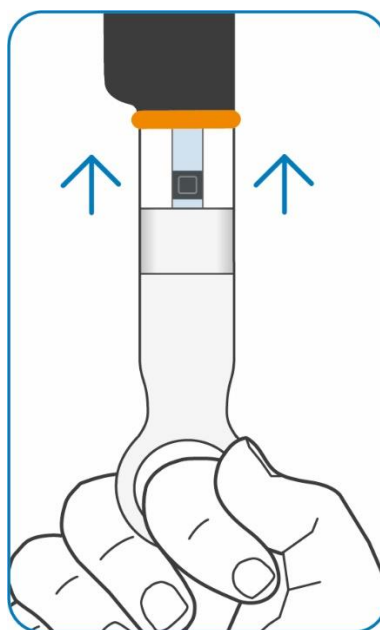
- Katra jauna injekcija jāveic no iepriekšējās injekcijas vietas atšķirīgā vietā.
 - Neveiciet injekciju vietā, kur āda ir apsārtusi, nobrāzta vai sacietējusi.
 - Ar pievienoto spirta tamponu notīriet injekcijas vietu, ar riņķveida kustību pārvietojoties no centra uz ārpusi.
 - Notīrītai vietai nepieskarieties līdz injekcijas veikšanai.

3. Injekcija

- Ja Jūs nejūtaties droši par injekcijas procesu, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.
- Nekratiet zāles.
- Nelietojiet zāles, ja tās, izņemot no ārējā iepakojuma ir nokritušas.
- Ieslēdziet Ava:
 - Nospiediet  (Ieslēgšanas/Izslēgšanas poga) uz 1 sekundi vai kamēr iedegas ekrāns un Jūs izdzirdat skaņu.
 - Uz ekrāna 2 sekundes parādās paziņojums "Sveicināti" - tas nozīmē, ka Ava ir ieslēgta.
- Ava uzrāda:
 - Jūsu pašreizējo devu un cik bieži Jums ir jāveic injekcijas.
 - Pēc tam seko paziņojums "Pārbaudiet un ievietojiet zāles".
-  Pārbaudiet zāles caur zāļu korpusu.
 - Nelietojiet, ja šķidums ir mainījis krāsu, duļķains vai ja Jūs tajā varat saskatīt daļiņas.
 - Jūs varat redzēt gaisa burbuļus - tas ir normāli. Šķiduma ar gaisa burbuļiem injekcija zemādā ir nekaitīga.
-  Pārliecinieties, lai sarkanais "zāļu līmeņa indikators" ir kārtidža augšpusē.
 - Zāles satur 1 ml Cimzia un tās nav pilnībā piepildītas – tas ir normāli.
 - Vēl nenoņemiet no zālēm adatas vāciņu.

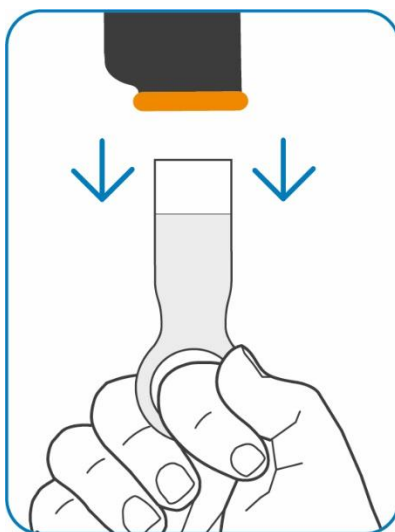


- Stipri virziet kārtidža ārējo vāciņu zāļu/injekcijas atverē Ava lejasdaļā – līdz Jūs izdzirdat klikšķi.
- Negroziet devu sadalītāja kārtidžu – tam ir speciāla forma, tā, lai tas iederētos pareizi.

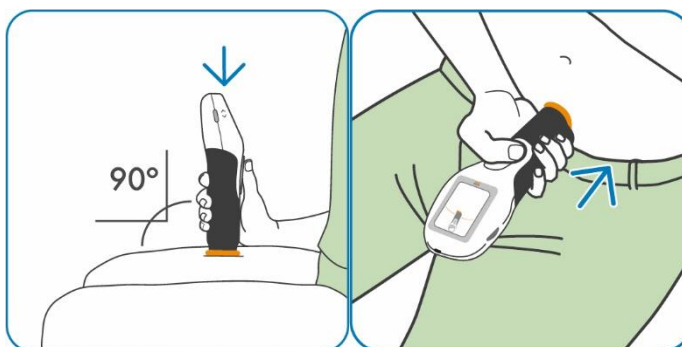


- Atlaidiet adatas vāciņu – tas ļauj Ava pārbaudīt vai zāles ir derīgas lietošanai. Nenoņemiet no zālēm adatas vāciņu.
- Ja viss ir kārtībā, parādās paziņojums “Zāles akceptētas”.
- Pēc īsas pauzes, Ava automātiski ievilks kārtidžu tālāk.
- Tiek uzrādīts pašreizējais injekcijas ātrums (zāļu ievades ātrums).
- Jūs varat mainīt šo ātrumu, izmantojot grozāmo pogu, kas atrodas ierīces Ava sānos.
- Jūs varat izvēlēties ”ļoti lēni”, “lēni”, “ātri” vai “ļoti ātri”, tadējādi kontrolējot zāļu ievades ātrumu, to ir iespējams izvēlēties (un mainīt) atbilstoši Jūsu komforta līmenim. Jūsu ārsts var sniegt Jums padomu.
- Tiek parādīts paziņojums ”Noņemiet un saglabājiat adatas vāciņu”.
- Noņemiet adatu vāciņu tikai tad, kad esat gatavs veikt injekciju.
- Kad viss ir sagatavots, noņemiet adatas vāciņu, pavelkot to stipri uz leju.

- Veiciet injekciju 5 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas. Nav nepieciešams steigties ar Jūsu injekciju – 5 minūtes nodrošina Jums pietiekami daudz laika. Uz ekrāna ir redzams atlikušais laiks.
- **Saglabājiet adatas vāciņu** – Jums tas būs nepieciešams vēlāk, lai izņemtu izlietotās zāles no Ava.

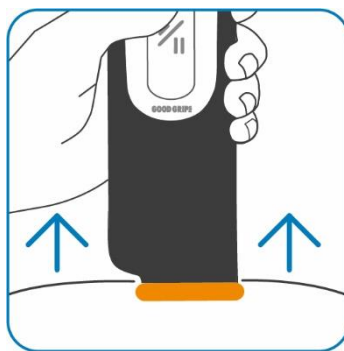


- Atrodiet piemērotu vietu un apsēdieties, lai veiktu injekciju.
 - Mēģiniet atslābināties, tas nodrošinās, ka būs daudz ērtāk veikt injekciju.
- Novietojiet oranžo ādas kontakta sensoru pretī injekcijas vietai, kur tiks veikta injekcija.
 - Novietojiet Ava taisnā leņķī uz Jūsu ādas, ar ekrānu pret Jums. Tas nodrošinās, ka injekcija tiks veikta pareizi.
- Lai Jums būtu ērti aizsniegt  (Starta/Pauzes poga), nekustinot Ava, novietojiet Ava tā, kā parādīts attēlā.



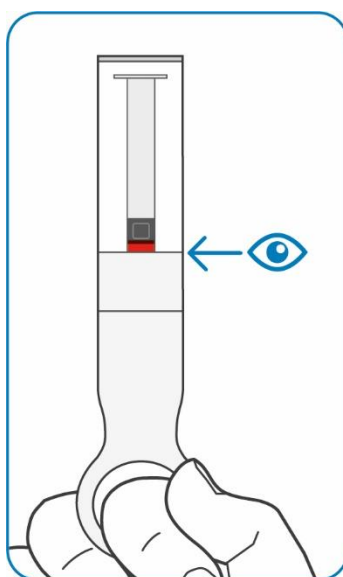
- Kad Ava ir cieši piespiesta Jūsu ādai, parādās paziņojums “Kad esat gatavs, nospiediet > vienu reizi”
- Nospiediet  (Starta/Pauzes poga).
 - Injekcijas ievades laikā, turiet Ava stingri piespiestu ādai.
 - Lai nodrošinātu, ka Jūs saņemat pilnu devu, izvairieties injekcijas laikā noņemt Ava no ādas.
 - Ja injekcijas laikā nejauši Ava tiek noņemta no Jūsu ādas, injekcija automātiski tiek apturēta un adata ievilkta atpakaļ Ava. Lai pabeigtu injekciju:
 - atkārtojiet 2. soli (Injekcijas vietas izvēlēšanās un sagatavošana), izmantojot citu injekcijas vietu;
 - pirms uzsākt atkārtotu injekciju, piespiediet Ava stingri ādai, pēc tam
 - nospiediet  (Starta/Pauzes poga).
- Ja Jūs nejūtaties drošs par injekcijas procesu, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Nemēģiniet atkārtot injekciju bez konsultēšanās ar savu ārstu vai farmaceitu.

- Kad injekcija ir pabeigta, uz Ava ekrāna tiek parādīts paziņojums “Injekcija pabeigta. Lūdzu noņemiet no ādas.” – Jūs varat Ava noņemt no ādas.



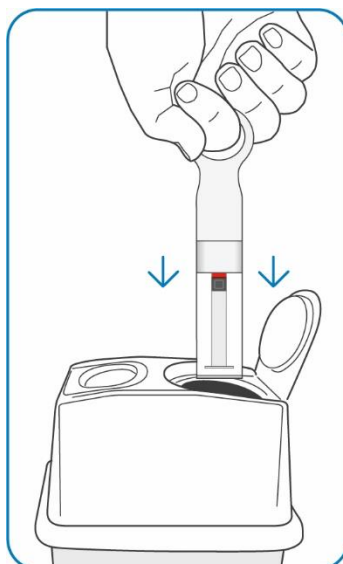
- Izmantojiet marles gabaliņu, lai uz dažām sekundēm injekcijas vietā izdarītu spiedienu.
 - Neberzējiet injekcijas vietu.
 - Ja nepieciešams, Jūs varat piesegt injekcijas vietu ar nelielu pielīpošu pārsēju.
- Paziņojumi “Adatai ir noņemts vāciņš!”, “Rīkojieties uzmanīgi!” un “Lūdzu, uzlieciet adatai vāciņu!” rādīsies, kamēr adatai nebūs uzlikts vāciņš.
- Uzlieciet adatai atpakaļ vāciņu.
- Atlaidiet adatas vāciņu, lai Ava varētu izstumt izlietotās zāles.
- Kad parādās paziņojums “Izņemiet un izmetiet izlietotās zāles”, izņemiet zāles, izmantojot adatas vāciņu.

 Pārliecinieties, lai sarkanais zāļu līmeņa indikators atrodas kārtidža lejasdaļā – tas nozīmē, ka ir veikta visa injekcija. Ja indikators neatrodas kārtidža lejasdaļā, kontaktējieties ar savu farmaceitu.



4. Pēc lietošanas

- Neizmantojiet kārtidžu atkārtoti.
- Pēc injekcijas nekavējoties izmetiet izlietoto kārtidžu(-us) īpašā konteinerā, kā to norādījis Jūsu ārsts, medicīnas māsa vai farmaceits.
- Uzglabājiet konteineru bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Ja Jums, atbilstoši ārsta norādījumiem, ir nepieciešams veikt otru injekciju:
 - uz ekrāna parādīsies paziņojums “Jums ir atlikusi 1 injekcija”;
 - atkārtojiet darbības, sākot ar 2. soli.



- Pēc lietošanas, uzglabāiet Ava tam paredzētā vietā.