

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 200 mg certolizumab pegola v enem mililitru.

Certolizumab pegol je fragment Fab' rekombinantnega, humaniziranega protitelesa proti tumorje nekrotizirajočem faktorju alfa (TNF- α). Fragment Fab' je pridobljen iz celic *Escherichia coli* ter konjugiran s polietilenglikolom (PEG).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra do opalescentna, brezbarvna do rumena raztopina.
pH raztopine je približno 4,7.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

V kombinaciji z metotreksatom (MTX) je zdravilo Cimzia namenjeno:

- zdravljenju zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa (RA) pri odraslih bolnikih, pri katerih je bil odziv na imunomodulirajoča antirevmatična zdravila (DMARD), vključno z MTX, neustrezen. Zdravilo Cimzia se lahko uporablja kot monoterapija, kadar bolnik ne prenaša MTX ali kadar nadaljevanje zdravljenja z MTX ni primerno.
- zdravljenju hudega, aktivnega in progresivnega RA pri odraslih, ki se predhodno niso zdravili z MTX ali drugimi DMARDs.

Rentgenske preiskave so pokazale, da zdravilo Cimzia v kombinaciji z MTX upočasni napredovanje poškodb sklepov in izboljša fizično funkcijo.

Aksialni spondiloartritis

Zdravilo Cimzia je namenjeno za zdravljenje hudega aktivnega aksialnega spondiloartritisa pri odraslih bolnikih, ki obsega:

Ankilozirajoči spondilitis (AS) (znan tudi kot radiografski aksialni spondiloartritis)

Odrasli s hudim aktivnim ankilozirajočim spondilitisom, ki ne prenašajo nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), ali pa so imeli neustrezen odziv na NSAID.

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS (znan tudi kot neradiografski aksialni spondiloartritis)

Odrasli s hudim aktivnim ankilozirajočim spondilitisom brez radiografskega dokaza za AS, z objektivnimi znaki vnetja, kot je zvišana koncentracija C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali magnetno resonanco (MRI), pri katerih je bil odziv na NSAID neustrezen.

Psoriatični artritis

V kombinaciji z metotreksatom (MTX) je zdravilo Cimzia namenjeno zdravljenju aktivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih, pri katerih je bil odziv na imunomodulirajoča antirevmatična zdravila (DMARD) neustrezen.

Zdravilo Cimzia se lahko uporablja kot monoterapija, kadar bolnik ne prenaša metotreksata ali kadar nadaljevanje zdravljenja z metotreksatom ni primerno.

Psoriaza v plakih

Zdravilo Cimzia je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psoriaze v plakih pri odraslih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

Za podrobnosti glede terapevtskih učinkov glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Cimzia lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist z izkušnjami v diagnosticiranju in zdravljenju bolezni, za katere je zdravilo Cimzia namenjeno. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Cimzia, morajo prejeti posebno opozorilno kartico.

Odmerjanje

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis, aksialni spondiloartritis, psoriaza v plakih

Polnilni odmerek

Priporočeni začetni odmerek zdravila Cimzia za odrasle bolnike je 400 mg (apliciran kot dve subkutani injekciji po 200 mg) na začetku zdravljenja, po 2 in 4 tednih. Po potrebi bolnik z revmatoidnim artritiskom in psoriatičnim artritiskom med zdravljenjem z zdravilom Cimzia še naprej prejema MTX.

Vzdrževalni odmerek

Revmatoidni artritis

Po začetnem odmerku je priporočeni vzdrževalni odmerek zdravila Cimzia pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritiskom 200 mg vsaka 2 tedna. Ko je klinični odziv potrjen, se lahko uporabi alternativni vzdrževalni odmerek 400 mg vsake 4 tedne. Po potrebi bolnik med zdravljenjem z zdravilom Cimzia še naprej prejema MTX.

Aksialni spondiloartritis

Po začetnem odmerku je priporočeni vzdrževalni odmerek zdravila Cimzia pri odraslih bolnikih z aksialnim spondiloartritiskom 200 mg vsaka 2 tedna ali 400 mg vsake 4 tedne. Po vsaj enoletnem zdravljenju z zdravilom Cimzia se lahko pri bolnikih s trajnejšo remisijo razmisli o zmanjšanem vzdrževalnem odmerku 200 mg vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1).

Psoriatični artritis

Po začetnem odmerku je priporočeni vzdrževalni odmerek zdravila Cimzia pri odraslih bolnikih s psoriatičnim artritiskom 200 mg vsaka 2 tedna. Ko je klinični odziv potrjen, se lahko uporabi alternativni vzdrževalni odmerek 400 mg vsake 4 tedne. Po potrebi bolnik med zdravljenjem z zdravilom Cimzia še naprej prejema MTX.

Za zgoraj omenjene indikacije kažejo razpoložljivi podatki, da klinični odziv običajno dosežemo v 12 tednih po uvedbi zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih v prvih 12 tednih zdravljenja ni terapevtskega učinka, je treba odločitev o nadaljevanju zdravljenja ponovno skrbno pretehtati.

Psoriaza v plakih

Po začetnem odmerku je vzdrževalni odmerek zdravila Cimzia za odrasle bolnike s psoriazo v plakih 200 mg vsaka 2 tedna. Pri bolnikih z nezadostnim odzivom se lahko razmisli o odmerku 400 mg vsaka 2 tedna (glejte poglavje 5.1).

Razpoložljivi podatki pri odraslih s psoriazno v plakih kažejo, da je klinični odziv običajno dosežen v 16 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki v prvih 16 tednih ne kažejo znakov terapevtske koristi, je treba dobro razmisliti o nadaljevanju zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih z začetnim delnim odzivom se lahko stanje z nadaljevanjem zdravljenja po 16 tednih izboljša.

Izpuščeni odmerki

Bolnikom, ki so izpustili odmerek, svetujemo, da si naslednji odmerek zdravila Cimzia vbrizgajo takoj, ko je to mogoče, ter nato z aplikacijo nadaljnjih odmerkov nadaljujejo po navodilih.

Posebne populacije

Pediatrični bolniki (< 18 let)

Varnost in učinkovitost zdravila Cimzia pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Na razpolago ni nobenih podatkov.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Odmerka ni potrebno prilagajati. V celotni skupini bolnikov niso opazili vpliva starosti na farmakokinetiko (glejte poglavje 5.2).

Ledvična in jetrna okvara

Pri tej populaciji bolnikov zdravila Cimzia niso preučevali, zato priporočil glede odmerjanja ni mogoče dati (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Vsebino cele (1 ml) napolnjene injekcijske brizge je treba aplicirati le v obliki subkutane injekcije. Med ustrezna mesta za injiciranje sodita stegno in trebuh.

Z uporabo napolnjene brizge si lahko bolniki zdravilo injicirajo sami, če so bili za to ustrezno usposobljeni ter če zdravnik meni, da je to primerno in bolnikovo zdravljenje po potrebi spremlja. Napolnjeno brizgo z varovalom za iglo lahko uporablja samo zdravstveno osebje. Zdravnik se mora z bolnikom pogovoriti, katera oblika injiciranja je najprimernejša.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe, kot so sepsa ali oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno do hudo srčno popuščanje (razred NYHA III/IV) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Pred, med in po zdravljenju z zdravilom Cimzia je treba bolnike pozorno spremljati zaradi možnosti pojava okužb, vključno s tuberkulozo. Ker se certolizumab pegol iz telesa lahko izloča do 5 mesecev, je potrebno bolnika ves ta čas pozorno spremljati (glejte poglavje 4.3).

Zdravljenja z zdravilom Cimzia ne smemo začeti pri bolnikih s klinično pomembno aktivno okužbo, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi okužbami, dokler okužba ni pod nadzorom (glejte poglavje 4.3).

Pozorno je treba spremljati bolnike, pri katerih se v času zdravljenja z zdravilom Cimzia razvije nova okužba. Če se pri bolniku pojavi nova resna okužba, moramo uporabo zdravila Cimzia prekiniti,

dokler okužba ni pod nadzorom. Pri bolnikih s ponavljajočimi se okužbami ali oportunističnimi okužbami v anamnezi ali pri bolnikih s stanji, zaradi katerih so bolj dovzetni za okužbe, vključno s sočasno uporabo zdravil za zaviranje imunskega odziva, morajo biti zdravniki pri uporabi zdravila Cimzia previdni.

Zaradi svoje bolezni in sočasne uporabe drugih zdravil večsah bolniki z revmatoidnim artritisom nimajo tipičnih znakov okužbe, med drugim tudi zvišane telesne temperature. Zato je zgodnje odkrivanje vsake okužbe, zlasti v primeru neznačilne klinične slike bolezni, za pravočasno diagnosticiranje in uvedbo zdravljenja bistvenega pomena.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cimzia, so poročali o pojavu resnih okužb, tuberkuloze (vključno z miliarno, diseminirano in ekstrapulmonalno obliko) in oportunističnih okužb (na primer histoplazmoza, nokardioza, kandidiaza), ki so bile v nekaterih primerih smrtne.

Tuberkuloza

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cimzia je treba pri vseh bolnikih oceniti prisotnost aktivne ali neaktivne (latentne) tuberkulozne okužbe. Pri bolnikih s tuberkulozo v osebni anamnezi ali z možno predhodno izpostavljenostjo bolnikom z aktivno tuberkulozo ter s predhodnim in/ali trenutnim zdravljenjem z imunosupresivi moramo v oceno vključiti podrobno anamnezo. Pri vseh bolnikih je treba izvesti ustrezne presejalne teste, npr. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnega koša (v skladu z lokalnimi priporočili). Priporočljivo je, da se izvedba teh testov zabeleži tudi na bolnikovi opozorilni kartici. Predpisovalci zdravila se morajo zavedati tveganja lažno negativnih rezultatov tuberkulinskega kožnega testa, posebej pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imajo oslabilen imunski sistem.

Če je pred ali med zdravljenjem diagnosticirana aktivna tuberkuloza, se zdravljenja z zdravilom Cimzia ne sme vpeljati in ga je treba prekiniti (glejte poglavje 4.3).

V primeru suma na neaktivno (latentno) tuberkulozo se je potrebno posvetovati z zdravnikom, ki je strokovnjak za tuberkulozo. V vseh situacijah, opisanih v nadaljevanju, je treba zelo skrbno pretehtati prednosti in tveganja zdravljenja z zdravilom Cimzia.

Če je diagnosticirana latentna tuberkuloza, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cimzia v skladu z lokalnimi priporočili začeti z ustrezno profilakso proti tuberkulozi. Pri bolnikih z latentno ali aktivno tuberkulozo v osebni anamnezi, pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega režima zdravljenja, in pri bolnikih, kjer so dejavniki tveganja za tuberkulozo kljub negativnim rezultatom testiranja za latentno tuberkulozo precejšnji, je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Cimzia razmisliti tudi o možnosti zdravljenja tuberkuloze. Če obstaja možnost latentne tuberkulozne okužbe kljub cepljenju proti tuberkulozi, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cimzia razmisliti o bioloških testih za preseganje na prisotnost tuberkuloze.

Kljub predhodnemu ali sočasnemu profilaktičnemu zdravljenju tuberkuloze, so se pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno z zdravilom Cimzia, pojavili primeri aktivne tuberkuloze. Pri nekaterih bolnikih, pri katerih je bilo uspešno zdravljenje aktivne tuberkuloze, se je med zdravljenjem z zdravilom Cimzia ponovno razvila tuberkuloza.

Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med ali po zdravljenju z zdravilom Cimzia pojavijo znaki/simptomi (npr. dalj časa trajajoč kašelj, hujšanje/izguba telesne mase, nekoliko zvišana telesna temperatura, ravnodušnost), ki kažejo na okužbo s tuberkulozo.

Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV)

Reaktivacija hepatitisa B se je pojavila pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, vključno s certolizumab pegolom, in so kronični prenašalci virusa (t.j., pozitiven površinski antigen). V nekaterih primerih je bil izid smrten.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cimzia je treba bolnike testirati na okužbo s HBV. Za bolnike, ki so pozitivni na okužbo s HBV, je priporočljivo posvetovanje z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B.

Pri bolnikih, ki so prenašalci HBV in potrebujejo zdravljenje z zdravilom Cimzia, je treba v času zdravljenja z njimi in nekaj mesecev po njem skrbno spremljati znake in simptome aktivne okužbe s HBV. Ustrezni podatki o zdravljenju bolnikov, ki so prenašalci HBV, s protivirusnim zdravljenjem v kombinaciji z zaviralci TNF za preprečevanje reaktivacije HBV niso na voljo. Pri bolnikih, pri katerih se razvije reaktivacija HBV, je treba zdravljenje z zdravilom Cimzia prekiniti, ter začeti z učinkovito protivirusno terapijo in ustreznim podpornim zdravljenjem.

Maligna in limfoproliferativna obolenja

Možen vpliv zdravljenja z zaviralci TNF na nastanek malignih obolenj ni znan. Posebna previdnost je potrebna, kadar razmišljamo o zdravljenju z zaviralci TNF pri bolnikih, ki imajo v anamnezi maligno obolenje ali pri bolnikih, ki so razvili maligno obolenje med zdravljenjem.

Z obstoječim vedenjem možnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije ali drugih malignih obolenj pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci TNF, ne moremo izključiti.

V kliničnih študijah z zdravilom Cimzia in drugimi zaviralci TNF so pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, opazili več primerov limfomov in drugih malignih obolenj kot pri kontrolni skupini, ki je dobivala placebo (glejte poglavje 4.8). V obdobju trženja so poročali o primerih levkemije pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, pri katerih je vnetno obolenje dolgotrajno in visoko aktivno, obstaja povečano tveganje za limfom in levkemijo, kar zaplete oceno tveganja.

Nobene študije niso opravili pri bolnikih z malignimi obolenji v anamnezi ali pri bolnikih, ki so med zdravljenjem z zdravilom Cimzia razvili maligno obolenje in zdravljenje nadaljevali.

Kožni rak

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno s certolizumab pegolom, so poročali o melanomu in karcinomu Merklvih celic (glejte poglavje 4.8). Priporočljive so periodične preiskave kože še posebej pri bolnikih z dejavniki tveganja za nastanek kožnega raka.

Maligna obolenja pri pediatrični populaciji

Pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (do 22 leta starosti), ki so se zdravili z zaviralci TNF (začetek zdravljenja pri starosti ≤ 18 let), so v obdobju trženja poročali o primerih malignih obolenj, nekaterih tudi smrtnih. Približno polovica teh primerov so bili limfomi. Drugi primeri vključujejo množico različnih malignih obolenj in redka maligna obolenja, ki jih običajno povezujejo z imunosupresijo. Tveganje za razvoj malignih obolenj pri otrocih in mladostnikih, ki se zdravijo z zaviralci TNF ne moremo izključiti.

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci TNF, so poročali o postmarketinških primerih hepatospleničnega limfoma celic T (HSTCL – hepatosplenic T-cell lymphoma). Ta redka oblika limfoma celic T ima zelo agresiven potek bolezni in je običajno smrtna. Večina bolnikov, zdravljenih z zaviralci TNF, pri katerih se je pojavil hepatosplenični limfom celic T, so bili mladostniki in mladi, odrasli moški s Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom. Skoraj vsi od teh bolnikov so bili sočasno zdravljeni z imunosupresivi azatioprinom in /ali 6-merkaptopurinom ter zaviralci TNF ob postavljeni diagnozi ali pred diagnozo. Tveganje za razvoj hepatospleničnega limfoma celic T pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Cimzia, ni mogoče izključiti.

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)

V raziskovalni klinični študiji za ovrednotenje uporabe infliksimaba, drugega zaviralca TNF, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) so ugotovili, da je bilo število malignih obolenj, zlasti na pljučih, v glavi in vratu, pri bolnikih, ki so prejeli infliksimab, večje kot pri kontrolni skupini. Vsi bolniki so bili v preteklosti hudi kadilci. Zato je pri uporabi

zaviralcev TNF pri bolnikih s KOPB ter pri bolnikih s povečanim tveganjem za nastanek malignega obolenja zaradi kajenja potrebna posebna pozornost.

Kongestivno srčno popuščanje

Zdravilo Cimzia je kontraindicirano pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem (glejte poglavje 4.3). V klinični študiji z drugim zaviralcem TNF so opazili poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in povečano smrtnost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli zdravilo Cimzia, so prav tako poročali o poslabšanih kongestivnega srčnega popuščanja. Zdravilo Cimzia moramo pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred NYHA I/II) uporabljati previdno. Če se pri bolnikih kongestivno srčno popuščanje pojavi na novo ali se njegovi simptomi poslabšajo, moramo zdravljenje z zdravilom Cimzia prekiniti.

Hematološki pojavi

Pri zdravilih, ki zavirajo TNF, so redko poročali o pancitopeniji, vključno z aplastično anemijo. O neželenih hematoloških učinkih, vključno z medicinskega vidika pomembno citopenijo (levkopenija, pancitopenija, trombocitopenija), so poročali pri zdravljenju z zdravilom Cimzia (glejte poglavje 4.8). Vsem bolnikom je treba svetovati, da naj med uporabo zdravila Cimzia v primeru pojava znakov in simptomov, ki kažejo na neravnovesje sestavin krvi ali na okužbo (npr. dalj časa trajajoča zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica), takoj poiščejo zdravniško pomoč. Pri bolnikih s potrjenimi pomembnimi hematološkimi nenormalnostmi je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Cimzia.

Nevrološki pojavi

Uporaba zdravil, ki zavirajo TNF, je bila v redkih primerih povezana s pojavom ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali radiografskih dokazov demielinizirajoče bolezni, vključno z multiplo sklerozo. Pri bolnikih z že obstoječimi demielinizirajočimi obolenji je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Cimzia skrbno pretehtati prednosti in tveganja. Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, so v redkih primerih poročali o nevroloških obolenjih, vključno z obolenji s konvulzijami, nevritisom in periferno nevropatijo.

Preobčutljivost

Pri uporabi zdravila Cimzia so pri bolnikih le redko poročali o hudih preobčutljivostnih reakcijah. Nekaj teh reakcij se je pojavilo po prvi uporabi zdravila Cimzia. Če se te reakcije pojavijo, je treba zdravljenje z zdravilom Cimzia prekiniti in začeti z ustrežno terapijo.

Pri bolnikih, ki so imeli hudo preobčutljivostno reakcijo pri drugem zdravilu, ki zavira TNF, so podatki o uporabi zdravila Cimzia omejeni. Pri teh bolnikih je potrebna previdnost.

Občutljivost na lateks

Ščitnik igle znotraj odstranljivega pokrovčka napolnjene injekcijske brizge zdravila Cimzia vsebuje derivat naravnega lateksa (glejte poglavje 6.5). Stik z naravnim lateksom lahko pri osebah, občutljivih na lateks, povzroči resne alergijske reakcije. Do danes v odstranljivem pokrovčku napolnjene injekcijske brizge zdravila Cimzia še niso odkrili antigene lateksove beljakovine. Kljub temu morebitnega tveganja za preobčutljivostne reakcije pri osebah, ki so občutljive na lateks, ni mogoče popolnoma izključiti.

Imunosupresija

Ker tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF) deluje kot prenašalec vnetja in modulira imunske odzive celic, obstaja možnost, da zaviralci TNF, vključno z zdravilom Cimzia, povzročijo imunosupresijo ter prizadenejo obrambo organizma proti okužbam in malignim obolenjem.

Avtoimunost

Zdravljenje z zdravilom Cimzia lahko pripelje do tvorbe avtoprotiteles (ANA) in v redkih primerih do razvoja lupusa podobnega sindroma (glejte poglavje 4.8). Vpliv dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom Cimzia na nastanek avtoimunih bolezni ni znan. Če se pri bolniku pri zdravljenju z zdravilom Cimzia

razvijejo simptomi, ki kažejo na lupusu podoben sindrom, je treba zdravljenje prekiniti. Pri bolnikih z lupusom zdravila Cimzia niso posebej raziskovali (glejte poglavje 4.8).

Imunizacije

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Cimzia, se lahko cepijo, vendar ne z živimi cepivi.

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Cimzia, ni na voljo podatkov o njihovih odzivih na živa cepiva ali sekundarni prenosljivosti okužb z živimi cepivi. Bolniku, ki se sočasno zdravi z zdravilom Cimzia, ne smemo aplicirati živih cepiv.

V klinični študiji, nadzorovani s placebom, pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so opazili podoben odziv protiteles pri zdravljenju z zdravilom Cimzia in zdravljenju s placebom po apliciranju pnevmokoknega polisaharidnega cepiva in cepiva za gripo sočasno z zdravilom Cimzia. Bolniki, ki so bili sočasno zdravljeni z zdravilom Cimzia in metotreksatom, so imeli manjši humoralni odziv kot bolniki, ki so bili zdravljeni samo z zdravilom Cimzia. Klinični pomen tega ni poznan.

Sočasna uporaba drugih bioloških zdravil

V kliničnih študijah so ob sočasni uporabi anakinre (antagonist interleukina-1) ali abatacepta (modulatorja CD28) in drugega zaviralca TNF etanercepta opazili pojav resnih okužb in nevtropenije. Dodatnih koristi v primerjavi z uporabo samega zaviralca TNF ni bilo. Zaradi narave neželenih učinkov pri kombiniranem zdravljenju z drugim zaviralcem TNF in abataceptom ali anakinro lahko tudi kombinacija anakinre ali abatacepta in drugih zaviralcev TNF pripelje do podobnih toksičnih učinkov. Zato uporaba certolizumab pegola v kombinaciji z anakinro ali abataceptom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Operativni posegi

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Cimzia, so izkušnje glede varnosti uporabe pri operativnih posegih omejene. Pri načrtovanju operativnega posega je treba upoštevati 14-dnevno razpolovno dobo certolizumab pegola. Bolnika, pri katerem je med zdravljenjem z zdravilom Cimzia potreben operativni poseg, je potrebno pozorno spremljati zaradi možnosti pojava okužb in ustrezno ukrepati.

Test za določanje aktiviranega delnega tromboplastinskega časa (aPTT)

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, so opazili interferenco z nekaterimi testi koagulacije. Cimzia lahko povzroči lažno zvišane vrednosti testa aPTT pri bolnikih z motnjami koagulacije. Tak učinek so opazili pri naslednjih testih: PTT-LA (Lupus Anticoagulant) in STA-PTT (Standard Target Activated Partial Thromboplastin time) Automate proizvajalca Diagnostica Stago, ter HemosIL APTT-SP tekočina in HemosIL liofilizirani silicijev dioksid proizvajalca Instrumentation Laboratories. Zdravilo lahko vpliva tudi na druge teste aPTT. Nobenih dokazov ni, da zdravljenje z zdravilom Cimzia vpliva na koagulacijo *in vivo*. Ko bolniki prejmejo zdravilo Cimzia, je treba posebno pozornost posvetiti interpretaciji nenormalnih vrednosti koagulacijskih testov. Interference s testi določanja trombinskega časa (TT) in protrombinskega časa (PT) niso opazili.

Starejši bolniki

V kliničnih študijah je bila pri bolnikih, starih ≥ 65 let, pogostost okužb v primerjavi z mlajšimi bolniki precej večja, čeprav so izkušnje omejene. Pri zdravljenju starejših bolnikov je potrebna posebna pozornost, zlasti glede pojava okužb.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Rezultati populacijske farmakokinetične analize niso pokazali vpliva sočasne uporabe metotreksata, kortikosteroidov, nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) in analgetikov na farmakokinetiko certolizumab pegola.

Kombinacija certolizumab pegola in anakinre ali abatacepta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba zdravila Cimzia in metotreksata ni imela pomembnega učinka na farmakokinetiko metotreksata. Primerjava študij je pokazala, da je bila farmakokinetika certolizumab pegola podobna, kot so jo predhodno opazili pri zdravih prostovoljcih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Pri ženskah v rodni dobi je treba razmisliti o uporabi ustrezne kontracepcije. Zaradi hitrosti izločanja zdravila je treba pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, razmisliti o neprekinjeni kontracepciji še 5 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Cimzia (glejte poglavje 5.2), vendar je treba upoštevati tudi potrebo po zdravljenju ženske (glejte spodaj).

Nosečnost

Podatki iz več kot 1300 prospektivno zbranih nosečnosti, pri katerih so bile ženske izpostavljene zdravilu Cimzia, z znanim izidom nosečnosti, vključno z več kot 1000 nosečnostmi, pri katerih so bile ženske izpostavljene v prvem trimesečju, ne kažejo na malformacijski učinek zdravila Cimzia. Nadaljnji podatki se zbirajo, saj so klinične izkušnje, ki so na voljo, še vedno preveč omejene, da bi lahko zaključili, da povečanega tveganja, povezanega z uporabo zdravila Cimzia med nosečnostjo, ni.

Študije na živalih, v okviru katerih so uporabljali podganji anti- TNF- α , niso pokazale vpliva na plodnost ali škodljivih vplivov na zarodek, vendar pa podatki ne zadostujejo za oceno vpliva na sposobnost razmnoževanja pri človeku (glejte poglavje 5.3). Uporaba zdravila Cimzia v času nosečnosti lahko zaradi zaviranja TNF α vpliva na normalen imunski odziv pri novorojencu. Zdravilo Cimzia se sme uporabljati med nosečnostjo samo, če je klinično potrebno.

Neklinične študije kažejo na nizko ali zanemarljivo stopnjo prenosa homolognega Fab fragmenta certolizumab pegola skozi placento (brez Fc regije) (glejte poglavje 5.3).

V eni klinični študiji je 16 žensk med nosečnostjo prejelo certolizumab pegol (200 mg vsaka 2 tedna ali 400 mg vsake 4 tedne). Koncentracije certolizumab pegola v plazmi, izmerjene pri 14 dojenčkih ob rojstvu, so bile pri 13 vzorcih pod mejo kvantifikacije (BLQ-*Below the Limit of Quantification*); pri enem vzorcu je bila koncentracija 0,042 $\mu\text{g/ml}$, razmerje koncentracij v plazmi pri materi in dojenčkom ob rojstvu pa je bilo 0,09 %. Po 4 in 8 tednih so bile koncentracije pri vseh dojenčkih pod mejo kvantifikacije. Klinični pomen majhnih koncentracij certolizumab pegola pri dojenčkih ni znan. Pred uporabo živih ali živih atenuiranih cepiv (npr. cepiva BCG) je priporočljivo počakati vsaj 5 mesecev po materini zadnji uporabi zdravila Cimzia med nosečnostjo, razen če korist cepljenja nedvomno odtehta teoretično tveganje pri uporabi živih ali živih atenuiranih cepiv pri dojenčkih.

Dojenje

V klinični študiji pri 17 doječih ženskah, ki so prejemale zdravilo Cimzia, je bilo prehajanje certolizumab pegola iz plazme v materino mleko minimalno. Ocenili so, da je odstotek materinega odmerka certolizumab pegola, ki doseže dojenčka v 24-urnem obdobju, od 0,04 % do 0,30 %. Poleg tega je certolizumab pegol beljakovina, ki se po peroralnem zaužitju razgradi v prebavilih, zato je absolutna biološka uporabnost pri dojenem otroku pričakovano zelo majhna.

Posledično se zdravilo Cimzia lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Pri samcih glodalcev so opazili učinke na rezultate meritev gibljivosti spermijev in tendenco zmanjševanja števila spermijev, vendar brez opaznega vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

V kliničnem preskušanju, v katerem so ocenjevali učinek certolizumab pegola na parametre kakovosti sperme, je 20 zdravih moških naključno prejelo enkratni subkutani odmerek 400 mg certolizumab pegola ali placebo. Med 14-dnevnim spremljanjem ni bilo opaziti učinkov zdravljenja z certolizumab pegolom na parametre kakovosti sperme v primerjavi s placebom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Cimzia ima lahko manjši vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po prejemanju zdravila Cimzia se lahko pojavi omotičnost (vključno z vertigom, motnjami vida in utrujenostjo) (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Revmatoidni artritis

Zdravilo Cimzia je v okviru nadzorovanih in odprtih kliničnih študij do 92 mesecev prejelo 4049 bolnikov z revmatoidnim artritisom.

V študijah, nadzorovanih s placebom, je bila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cimzia, izpostavljenost v primerjavi s skupino, ki je dobivala placebo, približno štirikrat daljša. Razlika v dolžini izpostavljenosti je predvsem posledica večje verjetnosti, da bolniki, ki so prejeli placebo, predčasno zaključijo zdravljenje. Poleg tega je bila v okviru študij RA-I in RA-II za bolnike, ki se na zdravljenje niso odzivali in katerih večina je prejela placebo, obvezna prekinitve zdravljenja po 16 tednih.

V okviru nadzorovanih študij je zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinilo 4,4 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia, in 2,7 % tistih, ki so dobivali placebo.

Najpogostejše vrste neželenih učinkov so bile infekcijske in parazitske bolezni, ki so se pojavile pri 14,4 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia, in pri 8,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo, splošne težave in spremembe na mestu aplikacije, ki so se pojavile pri 8,8 % bolnikov, ki so dobivali zdravilo Cimzia, in 7,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo, ter bolezni kože in podkožja, ki so se pojavile pri 7,0 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia, in pri 2,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Aksialni spondiloartritis

V klinični študiji AS001, ki je vključevala 24-tedensko s placebom nadzorovano fazo, kateri je sledilo 24-tedensko za odmerek slepo obdobje in 156-tedensko obdobje odprtega zdravljenja, so zdravilo Cimzia prvotno preučevali do 4 let pri 325 bolnikih z aktivnim aksialnim spondiloartritisom (vključno z ankilozirajočim spondilitisom in neradiografskim aksialnim spondiloartritisom). Zdravilo Cimzia so nato preučevali pri 317 bolnikih z neradiografskim aksialnim spondiloartritisom v 52-tedenski s placebom nadzorovani študiji (AS0006). Zdravilo Cimzia so do 96 tednov preučevali tudi pri bolnikih z aksialnim spondiloartritisom (vključno z ankilozirajočim spondilitisom in neradiografskim aksialnim spondiloartritisom) v klinični študiji, ki je vključevala 48-tedensko odprto uvajalno fazo (N = 736), kateri je sledila 48-tedenska s placebom nadzorovana faza (N = 313) za bolnike s trajnejšo remisijo (C-OPTIMISE). Zdravilo Cimzia so preučevali tudi v 96-tedenski odprti študiji pri 89 bolnikih z axSpA z anamnezo dokumentiranih izbruhov anteriornega uveitisa. Varnostni profil pri teh bolnikih je bil v vseh 4 študijah skladen z varnostnim profilom pri revmatoidnem artritisu in s prejšnjimi izkušnjami z zdravilom Cimzia.

Psoriatični artritis

V klinični študiji PsA001, ki je vključevala 24-tedensko s placebom nadzorovano fazo, kateri je sledilo 24-tedensko za odmerek slepo obdobje in 168-tedensko obdobje odprtega zdravljenja so zdravilo Cimzia preučevali do 4 let pri 409 bolnikih s psoriatičnim artritisom. Varnostni profil pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, ki so bili zdravljeni z zdravilom Cimzia, je bil skladen z varnostnim profilom pri revmatoidnem artritisu in s prejšnjimi izkušnjami z zdravilom Cimzia.

Psoriaza v plakih

Zdravilo Cimzia so preučili pri 1112 bolnikih s psoriazo v nadzorovanih in odprtih študijah, ki so trajale do 3 leta. V programu faze III je začetnemu in vzdrževalnemu obdobju sledilo 96-tedensko obdobje odprtega zdravljenja (glejte poglavje 5.1). Dolgoročna profila varnosti zdravila Cimzia

400 mg vsaka 2 tedna in zdravila Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna sta bila načeloma podobna in skladna s predhodnimi izkušnjami z zdravilom Cimzia.

Med nadzorovanimi kliničnimi preskušnji je bil do konca 16. tedna delež bolnikov z resnimi neželenimi učinki 3,5 % za zdravilo Cimzia in 3,7 % za placebo.

Delež bolnikov, ki so zdravljenje v nadzorovanih kliničnih študijah prekinili zaradi neželenih učinkov, je bil 1,5 % za bolnike, zdravljenje z zdravilom Cimzia, in 1,4 % za bolnike, zdravljenje s placebom.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali do konca 16. tedna, so bili iz organskih sistemov Infekcijske in parazitske bolezni, o katerih so poročali pri 6,1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Cimzia in 7 % bolnikov, zdravljenih s placebom, Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije, o katerih so poročali pri 4,1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Cimzia, in 2,3 % bolnikov, zdravljenih s placebom, in Bolezni kože in podkožja, o katerih so poročali pri 3,5 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Cimzia, in 2,8 % bolnikov, zdravljenih s placebom.

Pregledni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki primarno temeljijo na izkušnjah iz s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj in primerih iz obdobja trženja zdravila za katere obstaja možnost, da so povezani z zdravilom Cimzia, so navedeni spodaj v preglednici 1 glede na pogostnosti in organske sisteme. Kategorije pogostnosti so: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki v kliničnih študijah in v obdobju trženja

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	bakterijske okužbe (vključno z abscesom), virusne okužbe (vključno s herpes zoster, papiloma virusom, gripo)
	občasni	sepsa (vključno z odpovedjo več organov, septični šok), tuberkuloza (vključno z miliarno, diseminirano in ekstrapulmonalno boleznijo), glivične okužbe (vključno z oportunističnimi)
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	občasni	maligna obolenja krvi in limfatičnega sistema (vključno z limfomom in levkemijo), tumorji čvrstih organov, nemelanomni tipi kožnega raka, predrakave tvorbe (vključno z oralno levkoplakijo in melanocitnim nevusom), benigni tumorji in ciste (vključno s kožnim papilonom)
	redki	gastrointestinalni tumorji, melanom
	neznana	karcinom Merkllovih celic*, Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	eozinofilija, levkopenija (vključno z nevtropenijo in limfopenijo)
	občasni	anemija, limfadenopatija, trombocitopenija, trombocitoza
	redki	pancitopenija, splenomegalija, eritrocitoza, morfološke nepravilnosti belih krvnih celi
Bolezni imunskega sistema	občasni	vaskulitis, eritematozni lupus, preobčutljivost za zdravilo (vključno z anafilaktičnim šokom), alergijske reakcije, pozitivna avtoprotitelesa
	redki	angionevrotski edem, sarkoidoza, serumska bolezen, panikulitis (vključno z nodoznim eritemom), poslabšanje simptomov dermatomiozitisa**
Bolezni endokrinega sistema	redki	motnje v delovanju ščitnice
Presnovne in prehranske motnje	občasni	neravnovesje elektrolitov, dislipidemija, motnje apetita, sprememba telesne mase

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	redki	hemosideroza
Psihiatrične motnje	občasni	tesnoba in nihanje razpoloženja (vključno s pripadajočimi simptomi)
	redki	suicidalnost, delirij, duševne motnje
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol (vključno z migreno), motnje zaznavanja
	občasni	periferne nevropatije, omotičnost, tremor
	redki	krči, vnetje kranialnega živca, motnje koordinacije ali ravnotežja
	neznana	multipla skleroza*, Guillain-Barréjev sindrom*
Očesne bolezni	občasni	motnje vida (vključno s poslabšanim vidom), vnetje oči in vek, motnje solzenja
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus, vertigo
Srčne bolezni	občasni	kardiomiopatije (vključno s srčnim popuščanjem), ishemična obolenja koronarnih arterij, aritmije (vključno z atrijsko fibrilacijo), palpitacije
	redke	perikarditis, atrioventrikularni blok
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija
	občasni	krvavitev (na različnih mestih), hiperkoagulacija (vključno s tromboflebitisom in pljučno embolijo), sinkopa, edem (vključno s perifernim in facialnim edemom), ehimoze (vključno s hematonom in petehijami)
	redki	možganskožilni dogodek, arterioskleroza, Raynaudov sindrom, livedo reticularis telangiektazija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	astma in z njo povezani simptomi, plevralni izliv in simptomi, zamašene dihalne poti in vnetje, kašelj
	redki	intersticijska pljučna bolezen, pnevmonitis
Bolezni prebavil	pogosti	navzea
	občasni	ascites, gastrointestinalne razjede in perforacije, vnetje prebavil (možna različna mesta), stomatitis, dispepsija, napihnjenost, suha usta in žrelo
	redki	odinofagija, povečana motiliteta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hepatitis (vključno s povečanimi vrednostmi jetrnih encimov)
	občasni	hepatopatija (vključno s cirozo), holestaza, povečane vrednosti bilirubina v krvi
	redki	holelitiaza
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
	občasni	alopecija, nov pojav ali poslabšanje psorize (vključno s palmoplantarno pustulozno psorizo) in z njo povezani simptomi, dermatitis in ekcem, motnje žlez znojnic, razjede kože, fotosenzitivna reakcija, akne, razbarvanost kože, suha koža, motnje nohtov in nohtne posteljice
	redki	luščenje kože, bulozna obolenja, motnje v strukturi las, Stevens-Johnsonov sindrom**, multiformni eritem**, lihenoidne reakcije
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	mišična obolenja, povečane vrednosti kreatinske fosfokinaze v krvi
Bolezni sečil	občasni	okvarjeno delovanje ledvic, kri v urinu, obolenja mehurja in sečnice

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	redki	nefropatija (vključno z nefritisom)
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	motnje menstrualnega cikla in materničnih krvavitev (vključno z amenorejo), obolenja dojk
	redki	motnje spolne funkcije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	pireksija, bolečina (na različnih mestih), astenija, pruritus (na različnih mestih), reakcije na mestu injiciranja
	občasni	občutek hladu, gripi podobno obolenje, spremembe v zaznavanju temperature, nočno potenje, vročinski oblivi
	redki	fistula (kjerkoli)
Preiskave	občasni	povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi, podaljšanje časa koagulacije
	redki	povečane vrednosti sečne kisline v krvi
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	občasni	poškodbe kože, upočasnjeno celjenje

*Te dogodke povezujejo s skupino zaviralcev TNF, vendar pa pogostnost pri zdravljenju s certolizumab pegolom ni znana.

**Te dogodke povezujejo s skupino zaviralcev TNF.

Občasno so pri zdravljenju z zdravilom Cimzia opazili pri drugih indikacijah naslednje neželene učinke: stenozo in obstrukcijo gastrointestinalnega trakta, splošno poslabšanje zdravja, spontani splav in azoospermijo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V s placebom nadzorovanih kliničnih študijah pri revmatoidnem artritisu je bila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cimzia, pogostnost novih okužb 1,03 na bolnikov-let, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 0,92 na bolnikov-let. Pojavljale so se predvsem okužbe zgornjih dihal, okužbe sečil in okužbe spodnjega dela dihal ter okužbe z virusom herpesa (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

V s placebom nadzorovanih kliničnih študijah pri revmatoidnem artritisu je bilo več primerov resnih okužb v skupini, ki je dobivala zdravilo Cimzia (0,07 na bolnikov-let; vsi odmerki) kot pa v skupini, ki je prejela placebo (0,02 na bolnikov-let). Med najpogostejšimi resnimi okužbami so bile pljučnica, tuberkuloza. Med resnimi okužbami so bile invazivne oportunistične okužbe (npr. pnevmocistoza, glivični ezofagitis, nokardioza in diseminirani herpes zoster). Za povečano tveganje okužb ob daljši izpostavitvi ni dokazov (glejte poglavje 4.4).

Incidenca novih primerov okužb v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanih psoriaze je bila 1,37 na bolnikov-let za bolnike, zdravljeni z zdravilom Cimzia, in 1,59 na bolnikov-let za bolnike, zdravljeni s placebom. Okužbe so bile pretežno okužbe zgornjih dihal in virusne okužbe (vključno z okužbami s herpesom). Incidenca resnih okužb je bila 0,02 na bolnikov-let za bolnike, zdravljeni z zdravilom Cimzia. Pri bolnikih, zdravljenih s placebom, niso poročali o resnih okužbah. Ni dokazov za povečano tveganje okužb z nadaljevanjem izpostavljenosti dalj časa.

Maligna in limfoproliferativna obolenja

Če ne upštejemo nemelanomskega raka kože, so v okviru kliničnih študij za zdravilo Cimzia za revmatoidni artritis, v katerem je sodelovalo 4049 bolnikov, opazili 121 malignih obolenj, vključno s 5 primeri limfoma, kar predstavlja 9,277 bolnikov-let. Limfom se je v okviru kliničnih študij za zdravilo Cimzia pri bolnikih z revmatoidnim artritisom pojavljal s stopnjo incidence 0,05 na 100 bolnikov-let, melanom pa s stopnjo 0,08 na 100 bolnikov-let (glejte poglavje 4,4). En primer limfoma so opazili v fazi III kliničnega preskušanja zdravljenja psoriatičnega artritisa.

Razen nemelanomskega kožnega raka so v kliničnih preskušanjih psoriaze z zdravilom Cimzia opazili 11 malignih obolenj, vključno z 1 primerom limfoma, pri skupaj 1112 zdravljenih bolnikih, kar predstavlja 2300 bolnikov-let.

Avtoimunost

V ključnih študijah pri revmatoidnem artritisu so bila ob koncu zdravljenja pri bolnikih, ki so bili pred zdravljenjem negativni, prisotna antinuklearna protitelesa, in sicer pri 16,7 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia, in pri 12 % tistih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so bili pred zdravljenjem negativni, so se pojavila protitelesa proti dvovijačni DNA in sicer pri 2,2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia, in pri 1,0% bolnikov, ki so dobivali placebo. V s placebom nadzorovanih in v odprtih sledilnih kliničnih študijah za revmatoidni artritis so občasno poročali o lupusu podobnem sindromu. V redkih primerih so poročali o stanjih, ki so posredovana preko imunskega sistema, vendar njihova vzročna povezanost z zdravilom Cimzia ni znana. Vpliv dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom Cimzia na razvoj avtoimunih bolezni ni znan.

Reakcije na mestu injiciranja

V s placebom nadzorovanih kliničnih študijah za revmatoidni artritis je pri 5,8 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, prišlo do reakcij na mestu injiciranja, kot so (eritem, srbenje, hematoma, bolečina, otekanje ali modrice), v skupini, ki je prejela placebo, pa je bilo takih bolnikov 4,8 %. Bolečino na mestu injiciranja so opazili pri 1,5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia, vendar v nobenem primeru ni bilo potrebno prekiniti zdravljenja.

Zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze

Pogostnost zvišanih vrednosti kreatin-fosfokinaze (CPK) je na splošno večja pri bolnikih z axSpA v primerjavi s populacijo z revmatoidnim artritisom (RA). Pogostnost je bila povečana tako pri bolnikih, ki so prejeli placebo (2,8 % pri axSpA in 0,4 % pri RA) kot tudi pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Cimzia (4,7 % pri axSpA in 0,8 % pri RA). V axSpA študiji so bila zvišanja CPK vrednosti večinoma blaga do zmerna, prehodne narave in neznanega kliničnega pomena, brez primerov prekinitve zdravljenja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Med kliničnimi študijami niso poročali o toksičnih učinkih, zaradi katerih bi bilo treba zdravljenje prekiniti ali spremeniti odmerek. Bolniki so prejeli ponavljajoče se odmerke do 800 mg subkutano in 20 mg/kg intravensko. V primerih prevelikega odmerjanja je bolnike priporočljivo pozorno spremljati zaradi možnosti pojava neželenih reakcij ali učinkov ter takoj uvesti simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje-nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- α), oznaka ATC: L04AB05

Mehanizem delovanja

Zdravilo Cimzia ima visoko afiniteto za humani TNF- α in se veže z disociacijsko konstanto 90 pM. TNF- α je bistven proinflammatory citokin, ki ima osrednjo vlogo v procesu vnetja. Zdravilo Cimzia selektivno nevtralizira TNF- α (IC₉₀ za zaviranje humanega TNF- α v in vitro testu citotoksičnosti na mišjih fibrosarkomskih celicah L929 je 4 ng/ml), vendar pa ne nevtralizira limfotoksina α (TNF β).

Pokazali so, da zdravilo Cimzia v odvisnosti od odmerka nevtralizira membransko vezano in topno obliko humanega TNF- α . Inkubacija monocitov s certolizumab pegolom vodi do inhibicije z lipopolisaharidi inducirane tvorbe TNF- α in IL-1 β v humanih monocitih, ki je odvisna od odmerka.

Zdravilo Cimzia ne vsebuje dela protitelesa, ki lahko kristalizira (Fc) in je normalno prisotno v popolnem protitelesu, zato ne veže komplemента in ne povzroča od protiteles odvisne s celicami posredovane citotoksičnosti. Pri humanih monocitih ali limfocitih iz periferne krvi in vitro ne inducira apoptoze ali degranulacije nevtrofilcev.

Klinična učinkovitost

Revmatoidni artritis

Učinkovitost in varnost zdravila Cimzia so ocenili v 2 dvojno slepih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih, starih ≥ 18 let z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki je opredeljen v skladu z merili ACR (American College of Rheumatology), RA-I (RAPID 1) in RA-II (RAPID 2). V najmanj 9 primerih so bolniki imeli otečene in boleče sklepe ter aktivni revmatoidni artritis vsaj 6 mesecev pred začetkom zdravljenja. Zdravilo Cimzia so dobivali subkutano v kombinaciji s peroralnim MTX najmanj 6 mesecev ob stabilnih odmerkih najmanj 10 mg tedensko 2 meseca v obeh študijah. Z zdravilom Cimzia v kombinaciji z antirevmatiki DMARD, z izjemo MTX, ni izkušenj.

Učinkovitost in varnost zdravila Cimzia so ocenili v randomiziranem, s placebom nadzorovanem, dvojno slepem kliničnem preskušanju (C-EARLY) pri odraslih bolnikih z aktivnim RA, ki se predhodno niso zdravili z antirevmatiki DMARD. V preskušanju C-EARLY so imeli bolniki, stari ≥ 18 let, v ≥ 4 primerih otečene in boleče sklepe ter postavljeno diagnozo zmernega do hudega RA znotraj 1 leta (kot določajo klasifikacijskih kriteriji ACR/Evropska liga proti revmatizmu (EULAR) iz leta 2010). Bolniki so imeli povprečni čas od postavitve diagnoze 2,9 meseca in se še niso zdravili z antirevmatiki DMARD (vključno z MTX). Pri zdravilu Cimzia kot tudi pri placebo, se je zdravljenje z MTX začelo 0. teden (10 mg/teden), odmerki so povečevali do največjega sprejemljivega odmerka do 8. tedna (dovoljeno: najmanjši: 15 mg/teden, največji: 25 mg/teden) ter vzdrževali tekom študije (povprečni odmerek MTX po 8. tednu je bil pri placebo 22,3 mg/teden, pri zdravilu Cimzia pa 21,1 mg/teden).

Preglednica 2 Opis klinične študije

Številka študije	Številka bolnika	Režim odmerjanja učinkovine	Cilji študije
RA-I (52 tednov)	982	400 mg (0,2,4 tedni) z MTX 200 mg ali 400 mg vsak drugi teden z MTX	Ovrednotenje obravnavanja znakov in simptomov ter zaviranja strukturnih poškodb. Primarna končna cilja: ACR 20 po 24 tednih in spremembe mTSS glede na izhodiščno vrednost po 52 tednih
RA-II (24 tednov)	619	400 mg (0,2,4 tedni) z MTX 200 mg ali 400 mg vsak drugi teden z MTX	Ovrednotenje obravnavanja znakov in simptomov ter zaviranja strukturnih poškodb. Primarni cilj: ACR 20 po 24 tednih
C-EARLY (do 52 tednov)	879	400 mg (0,2,4 tedni) z MTX 200 mg vsak drugi teden z MTX	Ovrednotenje obravnavanja znakov in simptomov ter zaviranja strukturnih poškodb pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili z DMARD. Primarni cilj: delež oseb v trajnejši remisiji * po 52 tednih

mTSS: modificirani celotni seštevek po Sharpu

* Trajnejša remisija po 52 tednih je določena kot DAS28[ESR] < 2,6 po 40 tednih in po 52 tednih.

Znaki in simptomi

Rezultati kliničnih študij RA-I in RA-II so prikazani v preglednici 3. V primerjavi s placebom so bili v obeh kliničnih študijah doseženi statistično pomembnejši odzivi ACR 20 in ACR 50 po 1 oziroma 2 tednih. Odzivi so se ohranili do 52. tedna (RA-I) in do 24. tedna (RA-II). Od 783 bolnikov, ki so bili na začetku randomizirano izbrani za aktivno zdravljenje v študiji RA-I, jih je 508 zaključilo 52-tedensko s placebom nadzorovano zdravljenje in vstopilo v odprt podaljšek študije. Od teh jih je 427 zaključilo 2-letno odprto sledilno študijo in bilo celotno izpostavljeno zdravlilu Cimzia 148 tednov. Opazovana ACR20 hitrost odziva je bila 91 %. Zmanjšanje (RA-I) glede na izhodiščno vrednosti v DAS28 (ESR) je bilo v primerjavi s placebom prav tako pomembno večje ($p < 0,001$) po 52 tednih (RA-I) oz. 24 tednih (RA-II) ter se je ohranjalo 2 leti v odprtem podaljšku študije RA-I.

Preglednica 3 Odziv ACR v kliničnih študijah RA-I in RA-II

Odziv	Študija RA-I Kombinacija z metotreksatom (24. in 52. teden)		Študija RA-II Kombinacija z metotreksatom (24. teden)	
	Placebo + MTX n = 199	Cimzia 200 mg + MTX vsak drugi teden n = 393	Placebo + MTX n = 127	Cimzia 200 mg + MTX vsak drugi teden n = 246
ACR 20 24. teden 52. teden	14% 13%	59%** 53%**	9% navedba smiselno ni potrebna	57%** navedba smiselno ni potrebna
ACR 50 24. teden 52. teden	8% 8%	37%** 38%**	3% navedba smiselno ni potrebna	33%** navedba smiselno ni potrebna
ACR 70 24. teden 52. teden	3% 4%	21%** 21%**	1% navedba smiselno ni potrebna	16%* navedba smiselno ni potrebna
Klinično pomemben odziv ^a .	1%	13%**		

Cimzia v primerjavi s placebom: * $p \leq 0,01$, ** $p < 0,001$

^a Klinično pomemben odziv definiramo kot doseganje odziva ACR 70 ob vsakem ocenjevanju v neprekinjenem obdobju 6 mesecev.

p-vrednosti po Waldu so navedene za primerjavo zdravil ob uporabi logistične regresije s faktorji za zdravljenje in regijo.

Odziv v odstotkih na osnovi števila posameznikov, ki so prispevali podatke (n) za ta cilj in čas, ki se lahko razlikuje od N.

Preskušanje C-EARLY je izpolnilo svoje primarne in ključne sekundarne cilje. Ključni rezultati so predstavljeni v tabeli 4.

Preglednica 4 Preskušanje C-EARLY: Delež bolnikov s trajnejšo remisijo in trajnejšo manjšo aktivnostjo bolezni v 52. tednu

Odziv	Placebo+MTX n = 213	Cimzia 200 mg + MTX n = 655
Trajnejša remisija* (DAS28(ESR) < 2,6 po 40 tednih in 52 tednih)	15,0 %	28,9%**
Trajnejša manjša aktivnost bolezni (DAS28(ESR) ≤ 3,2 po 40 tednih in 52 tednih)	28,6 %	43,8%**

* Primarni cilj preskušanja C-EARLY (do 52. tedna)

Popolna analiza, imputacija manjkajočih podatkov za bolnike

**Cimzia+MTX v primerjavi s placebo + MTX: $p < 0,001$

p vrednost je bila ocenjena z logistično regresijskim modelom s faktorji za zdravljenje, področje in čas od diagnoze RA v izhodiščni vrednosti (≤ 4 mesecev v primerjavi z > 4 mesecev)

Bolniki, ki so prejeli zdravilo Cimzia in MTX, so imeli večje zmanjšanje vrednosti DAS 28 (ESR) glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo in MTX, v obdobju od 2. tedna do 52. tedna ($p < 0,001$ pri vsakem obisku). Ocena remisije ($DAS28(ESR) < 2,6$), manjše aktivnosti bolezni ($DAS28(ESR) \leq 3,2$), ACR50 in ACR70 ob obisku je pokazala, da je zdravljenje z zdravilom Cimzia in MTX vodilo do hitrejšega in večjega odziva kot zdravljenje s PBO in MTX. Ti rezultati so bili pridobljeni v 52 tednih zdravljenja bolnikov, ki se predhodno niso zdravili z DMARD.

Radiografski odziv

V okviru študije RA-I so radiografsko vrednotili strukturne poškodbe sklepov in jih izrazili kot spremembo mTSS in njenih komponent, ocene erozije in ocene zožitve sklepne špranje (JSN) po 52. tednu v primerjavi z izhodiščno vrednostjo. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cimzia, je bil po 24. oziroma 52. tednu obseg napredovanja bistveno manjši kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo (glejte preglednico 5). V skupini, ki je prejela placebo, pri 52 % bolnikov po 52 tednih ni bilo napredovanja ($mTSS \leq 0,0$) v primerjavi z 69 % v skupini, ki je dobivala zdravilo Cimzia 200 mg.

Preglednica 5 Spremembe po 12 mesecih v študiji RA-I

	Placebo + MTX n = 199 Srednja vrednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX n = 393 Srednja vrednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Srednja razlika
mTSS			
52. teden	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Ocena erozije			
52. teden	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
Ocena JSN			
52. teden	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-vrednosti so bile $< 0,001$ za mTSS in oceno erozije ter $\leq 0,01$ za oceno JSN. ANCOVA je bila prilagojena rangiranim spremembam glede na izhodiščno vrednost za vsako meritev, pri čemer sta bila regija in zdravilo faktorja, izhodiščna vrednost razvrstitve pa sopspremenljivka.

Od 783 bolnikov, ki so bili na začetku randomizirano izbrani za aktivno zdravljenje v študiji RA-I, jih je 508 zaključilo 52-tedensko s placebom nadzorovano zdravljenje in vstopilo v odprt podaljšek študije. Trajno zaviranje napredovanja strukturnih poškodb je bilo opaziti v subpopulaciji 449 bolnikov, ki so se vsaj 2 leti zdravili z zdravilom Cimzia (RA I in odprti podaljšek študije) in so ovrednotili rezultate v obdobju 2 let.

V C-EARLY je prišlo v 52. tednu (glejte preglednico 6) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cimzia in MTX, do zaviranja radiografske progresije v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo in MTX. V skupini, ki je v 52. tednu prejela placebo in MTX je bilo 49,7 % bolnikov brez radiografske progresije (spremembe v $mTSS \leq 0,5$), v skupini, ki je prejela zdravilo Cimzia in MTX, je bilo 70,3 % bolnikov brez radiografske progresije.

Preglednica 6 Radiografske spremembe v 52. tednu pri preskušanju C-EARLY

	Placebo + MTX n = 163 Srednja vrednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX n = 528 Srednja vrednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Razlika*
mTSS 52. teden	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Ocena erozije 52. teden	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
Ocena JSN 52. teden	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Radiografski prikaz z linearno ekstrapolacijo.

* Hodges-Lehmann točka ocene razlike in 95 % asimptotski (Moses) interval zaupanja.

**Cimzia+MTX v primerjavi s placebo+MTX $p < 0.001$.

p vrednost je bila ocenjena iz modela ANCOVA s faktorji za zdravljenje, področje in čas od diagnoze RA v izhodiščni vrednosti (≤ 4 mesecev v primerjavi z > 4 mesecev) in izhodiščno vrednostjo kot kovariata.

Odziv v obliki fizične funkcije in z zdravstvenim stanjem povezani izidi

V študijah RA-I in RA-II je bilo v primerjavi s placebom od 1. tedna do konca študij opaziti pomembno izboljšanje fizične funkcije, ki so jo pri bolnikih, ki so dobivali zdravila Cimzia, ovrednotili z indeksom nezmožnosti na osnovi vprašalnika za oceno zdravstvenega stanja (Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)), ter utrujenosti po lestvici FAS. V obeh kliničnih študijah so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cimzia, na osnovi uporabe vprašalnika o splošnem zdravstvenem stanju SF-36 poročali o pomembnem izboljšanju rezultatov v vseh domenah. Izboljšanje fizične funkcije in HRQoL se je ohranilo 2 leti v odprtem podaljškem kliničnem študiju RA-I. Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Cimzia, so v primerjavi s skupino, ki je dobivala placebo, poročali o statistično pomembnem izboljšanju rezultatov, ki so jih merili z vprašalnikom WPS (Work Productivity Survey).

V preskušanju C-EARLY so bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia in MTX poročali o značilnih izboljšanjih glede bolečine v 52. tednu v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in MTX, kar je bilo ocenjeno z oceno bolečine pri bolnikih z artritisom (PAAP - Patient Assessment of Arthritis Pain), - 48,5 v primerjavi z - 44,0 (srednja vrednost najmanjših kvadratov) ($p < 0,05$).

DoseFlex klinično preskušanje

Za zdravilo Cimzia so v primerjavi s placebom ocenjevali učinkovitost in varnost dveh režimov odmerjanja (200 mg vsaka 2 tedna in 400 mg vsake 4 tedne) v 18-tedenskem, odprtem, uvajalnem obdobju in v 16-tedenskem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju pri odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, diagnosticiranim v skladu z merili ACR, ki so se nezadostno odzvali na MTX.

Bolniki so prejeli polnilni odmerek zdravila Cimzia 400 mg na začetku zdravljenja, 2. in 4. teden, ki mu je sledilo 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna med začetnim odprtim obdobjem. Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje (dosegli ACR 20) v 16. tednu, so od 18. tedna naprej nadaljnih 16 tednov naključno prejeli 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna, 400 mg zdravila Cimzia vsake 4 tedne ali placebo v kombinaciji z MTX (celoten čas preskušanja: 34 tednov). Te 3 skupine so bile dobro uravnotežene glede kliničnega odziva po aktivnem začetnem uvajalnem obdobju (ACR 20: 83-84 % v 18. tednu).

Primarni cilj študije je bil odziv ACR 20 v 34. tednu. Rezultati 34. tedna so prikazani v Preglednici 7. Oba režima odmerjanja zdravila Cimzia sta v 34. tednu pokazala konstanten klinični odziv, ki je bil statistično značilen v primerjavi s placebom. ACR 20 je bil dosežen pri obeh odmerjanjih zdravila Cimzia, pri 200 mg vsaka 2 tedna kot tudi pri 400 mg vsake 4 tedne.

Preglednica 7 Odziv ACR v 34. tednu DoseFlex kliničnega preskušanja

Režim zdravljenja od 0. do 16. tedna	Cimzia 400 mg + MTX 0., 2. in 4. teden, nadaljevanje s Cimzia 200 mg + MTX vsaka 2 tedna		
randomiziran, dvojno slep režim zdravljenja od 18. do 34. tedna	Placebo + MTX	Cimzia 200 mg + MTX vsaka 2 tedna	Cimzia 400 mg + MTX vsake 4 tedne
	n = 69	n = 70	n = 69
ACR 20 p-vrednost*	45 % N/A	67 % 0,009	65 % 0,017
ACR 50 p-vrednost*	30 % N/A	50 % 0,020	52 % 0,010
ACR 70 p-vrednost*	16 % N/A	30 % 0,052	38 % 0,005

N/A: Navedba smiselno ni potrebna.

*Waldove p-vrednosti za zdravilo Cimzia 200 mg v primerjavi s placebom in za zdravilo Cimzia 400 mg v primerjavi s placebom so ocenjene z logistično regresijo s faktorji za zdravljenje

Aksialni spondiloarthritis (podskupine z neradiografskim aksialnim spondiloartritisom in ankilozirajočim spondilitisom)

AS001

Učinkovitost in varnost zdravila Cimzia so ocenili v multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanim preskušanjem (AS001) pri 325 bolnikih, starih ≥ 18 let, s pojavom aktivnega aksialnega spondiloartritisa v zadnjih 3 mesecih, ki je bil določen po kriterijih ocene v spondiloartritičnem mednarodnem združenju (ASAS - Assessment of Spondyloarthritis International Society) za aksialni spondiloarthritis. Celotna populacija z aksialnim spondiloartritisom, vključuje podpopulaciji z ali brez (neradiografski aksialni spondiloarthritis [nr-axSpA]) radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis (AS) (znan tudi kot radiografski aksialni spondiloarthritis). Bolniki so imeli aktivno bolezen določeno z Bathovim indeksom bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 , spinalno bolečino ≥ 4 , ocenjeno s številčno lestvico (NRS) z vrednostmi od 0 do 10, in zvišan CRP ali sakroiliitis, dokazan z magnetno resonanco (MRI). Bolniki prav tako niso prenašali ali so imeli neustrezen odziv na vsaj en NSAID. Celokupno je 16 % bolnikov že predhodno uporabljalo zaviralce TNF. Bolnike so zdravili s polnilnim odmerkom zdravila Cimzia 400 mg na začetku zdravljenja, po 2 in 4 tednih ali s placebom (v obeh krakih študije), kateremu je sledilo 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna ali 400 mg zdravila Cimzia vsake 4 tedne, ali s placebom. 87,7 % bolnikov je sočasno prejelo NSAID. Primarni cilj študije učinkovitosti je bil odziv ASAS20 v 12. tednu.

24-tedenskemu dvojno slepemu, s placebom nadzorovanim obdobju zdravljenja je sledilo 24-tedensko za odmerek slepo obdobje in 156-tedensko obdobje odprtega zdravljenja. Najdaljše trajanje študije je bilo 204 tednov. Vsi bolniki so v za odmerek slepem obdobju in v obdobju odprtega zdravljenja prejeli zdravilo Cimzia. 199 preiskovancev (61,2 % od naključno izbranih preiskovancev) je zaključilo študijo v 204. tednu.

Ključni rezultati glede učinkovitosti

V kliničnem preskušanju AS001 je v 12. tednu 58 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna in 64 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia 400 mg vsake 4 tedne, doseglo odziv ASAS20 v primerjavi z 38 % bolnikov, ki so prejeli placebo ($p < 0,01$). V celotni populaciji je bil delež odzivov ASAS20 klinično pomemben in značilno višji pri vsakem obisku od 1. tedna do 24. tedna ($p \leq 0,001$ pri vsakem obisku) v skupini, ki je prejela zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna in v skupini, ki je prejela zdravilo Cimzia 400 mg vsake 4 tedne, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. V 12. tednu in 24. tednu je bil delež bolnikov z odzivom ASAS40 večji v skupini, ki je prejela zdravilo Cimzia, kot v skupini, ki je prejela placebo.

Podobni rezultati so bili dobljeni pri podpopulaciji z ankilozirajočim spondilitisom in neradiografskim aksialnim spondiloartritisom. Pri ženskah so bili odzivi ASAS20 v primerjavi s placebom statistično značilno različni po 12. tednu.

V celotni populaciji in tudi v podpopulacijah je bilo izboljšanje ASAS 5/6, delna remisija in BASDAI-50 statistično značilno v 12. tednu in 24. tednu ter je trajalo vse do 48. tedna. Ključni rezultati glede učinkovitosti pri kliničnem preskušanju AS001 so prikazani v Preglednici 8.

Med bolniki, ki so ostali v študiji, je izboljšanje v vseh prej omenjenih ključnih rezultatih učinkovitosti trajalo do 204. tedna, tako pri celotni populaciji kot tudi v podpopulacijah.

Preglednica 8 Ključni rezultati glede učinkovitosti pri kliničnem preskušanju AS001_(delež bolnikov)

Parametri	ankilozirajoči spondilitis		neradiografski aksialni spondiloartritis		aksialni spondiloartritis celotna populacija	
	Placebo n = 57	Cimzia vsi režimi odmerjanja ^(a) n = 121	Placebo n = 50	Cimzia vsi režimi odmerjanja ^(a) n = 97	Placebo n = 107	Cimzia vsi režimi odmerjanja ^(a) n = 218
ASAS20^(b,c)						
12. teden	37 %	60 %*	40 %	61%*	38 %	61 %**
24. teden	33 %	69 %**	24 %	68 %**	29 %	68 %**
ASAS40^(c,d)						
12. teden	19 %	45 %**	16 %	47 %**	18 %	46 %**
24. teden	16 %	53 %**	14 %	51 %**	15 %	52 %**
ASAS 5/6^(c,d)						
12. teden	9 %	42 %**	8 %	44 %**	8 %	43 %**
24. teden	5 %	40 %**	4 %	45 %**	5 %	42 %**
Delno izboljšanje^(c,d)						
12. teden	2 %	20 %**	6 %	29 %**	4 %	24 %**
24. teden	7 %	28 %**	10 %	33 %**	9 %	30 %**
BASDAI 50^(c,d)						
12. teden	11 %	41 %**	16 %	49 %**	13 %	45 %**
24. teden	16 %	49 %**	20 %	57 %**	18 %	52 %**

^(a) Cimzia vsi režimi odmerjanja = rezultati pri odmerjanju zdravila Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna po prejemanju polnilnega odmerka 400 mg na začetku zdravljenja, drugi in četrti teden ter rezultati pri odmerjanju zdravila Cimzia 400 mg vsake 4 tedne po prejemanju polnilnega odmerka na začetku zdravljenja, drugi in četrti teden

^(b) Rezultati iz naključnega vzorca

^(c) Waldove p-vrednosti so citirane za primerjavo zdravljenj. Pri tem je bila uporabljena logistična regresija s faktorji za zdravljenje in področje.

^(d) celotna analiza

NA = ni na voljo

*p≤ 0,05, zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom

**p<0,001, zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom

Spinalna mobilnost

Spinalna mobilnost je bila ocenjena v dvojno slepem, s placebom nadzorovanim obdobjem z uporabo BASMI v različnih časovnih točkah, in sicer na začetku zdravljenja, 12. teden in 24. teden. Klinično pomembne in statistično značilne spremembe pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, so se pokazale pri vsakem nadaljnjem obisku. Razlike v placebo skupini so bile večje pri nr-axSpA kot pri AS podpopulaciji, kar je lahko posledica manjših kroničnih strukturnih sprememb pri nr-axSpA bolnikih.

Izboljšanje BASMI linearnih rezultatov je bilo doseženo v 24. tednu in je trajalo do 204. tedna pri bolnikih, ki so ostali v študiji.

Odziv v obliki fizične funkcije in z zdravstvenim stanjem povezani izidi

V primerjavi s placebom so bolniki pri AS001 kliničnem preskušanju, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, poročali o značilnih izboljšanjih telesnih funkcij, ocenjeno z BASFI, in značilnih izboljšanjih bolečine, ocenjeno s številčno lestvico (NRS) za celotno in nočno bolečino v križu. Bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, so poročali o značilnih izboljšanjih glede utrujenosti, ocenjeno z BASDAI indeksom-parameter utrujenost, in značilnih izboljšanjih kakovosti življenja v povezavi z zdravjem, ocenjeno z indeksom QoL za ankilozirajoči spondilitis (ASQoL) in na podlagi ocene telesne in duševne komponente SF-36. Vse rezultate so primerjali s placebom. V primerjavi s placebom so bolniki z aksialnim spondiloartritisom, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, v študiji o produktivnosti pri delu poročali o značilnih izboljšanjih produktivnosti pri delu in v gospodinjstvu. Za bolnike, ki so ostali v študiji, je izboljšanje v vseh prej omenjenih rezultatih trajalo v veliki meri do 204. tedna.

Zaviranje vnetja z magnetno resonanco (MRI)

V podštudiji, ki je vključevala 153 bolnikov, so v 12. tednu z magnetno resonanco ocenjevali znake vnetja, izraženo kot sprememba od izhodišča po lestvici SPARCC (Kanadski raziskovalni konzorcij za spondiloartritis) za sakroiliakalne sklepe in po lestvici ASspiMRI-a iz Berlinske modifikacijske metode za hrbtenico. Pomembno zmanjšanje znakov vnetja sakroiliakalnih sklepov in hrbtenice so opazili v 12. tednu pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia (skupina z vsemi odmerki), pri celotni populaciji z aksialnim spondiloartritisom in tudi v podpopulacijah z ankilozirajočim spondilitisom ter neradiografskim aksialnim spondiloartritisom.

Med bolniki, ki so ostali v študiji, in so imeli tako osnovne vrednosti kot tudi vrednosti v 204. tednu, je inhibicija vnetnih znakov v sakroiliakalnih sklepih (n=72) in hrbtenici (n=82) trajala do 204. tedna pri celotni populaciji z aksialnim spondiloartritisom kot tudi pri podpopulacijah z AS in nr-axSpA.

C-OPTIMISE

Učinkovitost in varnost zmanjšanja odmerka in prekinitve zdravljenja pri bolnikih s trajnejšo remisijo so ocenili pri odraslih bolnikih (18-45 let) z zgodnjim aktivnim axSpA (trajanje simptomov manj kot 5 let), rezultatom ASDAS $\geq 2,1$ (in podobnimi vključitvenimi kriteriji kot v študiji AS001) in ki so imeli neustrezen odziv na vsaj 2 NSAID ali NSAID niso prenašali ali je bila njihova uporaba kontraindicirana. Bolniki so zajemali podpopulaciji AS in nr-axSpA populacije axSpA in so bili vključeni v odprto uvajalno 48-tedensko obdobje (del A), v katerem so prejeli 3 polnilne odmerke zdravila Cimzia 400 mg v 0., 2. in 4. tednu, kateremu je sledilo dajanje zdravila Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna od 6. do 46. tedna.

Bolniki, ki so dosegli trajnejšo remisijo (opredeljeno kot neaktivna bolezen [ASDAS < 1,3] v najmanj 12-tedenskem obdobju) in so bili v 48. tednu še vedno v remisiji, so bili randomizirani v del B in so 48 tednov prejeli zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna (N = 104), zdravilo Cimzia 200 mg vsake 4 tedne (zmanjšanje odmerka, N = 105) ali placebo (prekinitve zdravljenja, N = 104).

Primarna spremenljivka učinkovitosti je bil odstotek bolnikov, pri katerih v delu B bolezen ni izbruhnila.

Bolniki, pri katerih je v delu B bolezen izbruhnila, tj. ki so imeli ASDAS $\geq 2,1$ ob 2 zaporednih obiskih ali ASDAS > 3,5 ob katerem koli obisku v delu B, so vsaj 12 tednov prejeli izhodno zdravljenje z zdravilom Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna (s polnilnim odmerkom zdravila Cimzia 400 mg v 0., 2. in 4. tednu pri bolnikih, zdravljenih s placebom).

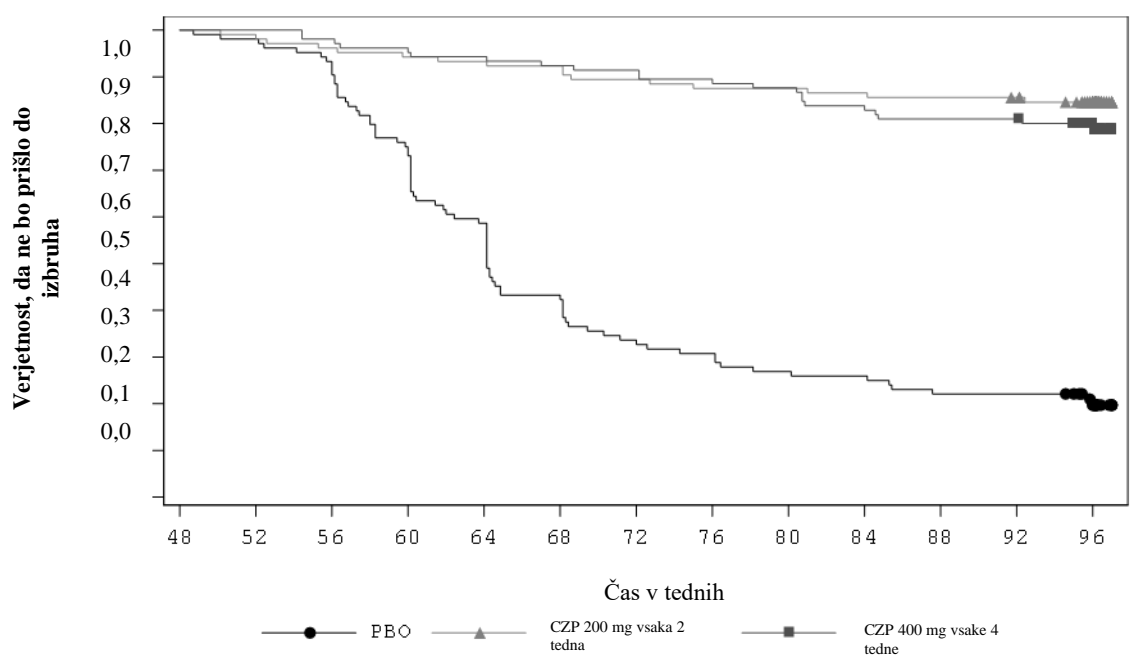
Klinični odziv

Odstotek bolnikov, ki so v 48. tednu v delu A dosegli trajnejšo remisijo, je bil 43,9 % za celotno populacijo axSpA in je bil podoben kot v podpopulacijah nr-axSpA (45,3 %) in AS (42,8 %).

Med bolniki, randomiziranimi v del B (N = 313), se pri statistično značilnem ($p < 0,001$; NRI) večjem deležu bolnikov ni pojavil izbruh bolezni pri nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna (83,7 %) ali zdravilom Cimzia 200 mg vsake 4 tedne (79,0 %) v primerjavi s prekinitvijo zdravljenja (20,2 %).

Razlika v času do izbruha med skupino zdravljenja s prekinitvijo in katero od skupin zdravljenja z zdravilom Cimzia je bila statistično značilna ($p < 0,001$ za vsako primerjavo) in klinično pomembna. V skupini s placebom so se izbruhi začeli približno 8 tednov po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Cimzia, večina izbruhov pa se je pojavila v 24 tednih od prekinitve zdravljenja (slika 1).

Slika 1 Kaplan-Meierjeva krivulja časa do izbruha



Uporabljena je bila imputacija za neodzivne (NRI, non responder imputation); rezultati so za randomizirani nabor. Opomba: čas do izbruha je bil opredeljen kot datum od randomizacije do datuma izbruha. Za sodelujoče v študiji, pri katerih ni prišlo do izbruha, je bil čas do izbruha cenzuriran na datum obiska v 96. tednu. Kaplan-Meierjev prikaz je bil skrajšan na 97 tednov, ko je v študiji ostalo < 5 % sodelujočih.

Rezultati za del B so predstavljeni v preglednici 9.

Preglednica 9 Vzdrževanje kliničnega odziva v delu B v 96. tednu

Opazovani dogodki	Placebo (prekinitiv zdravljenja) N = 104	CIMZIA 200 mg vsaka 2 tedna N = 104	CIMZIA 200 mg vsake 4 tedne N = 105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Izhodišče za del B (48. teden)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
96. teden	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Izhodišče za del B (48. teden)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
96. teden	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
Sprememba BASDAI od izhodišča dela B (48. teden), povprečje LS (SE)²			
96. teden	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
Sprememba ASDAS od izhodišča dela B (48. teden), povprečje LS (SE)²			
96. teden	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Uporabljena je bila imputacija za neodzivne (NRI, non responder imputation); rezultati so za randomizirani nabor

² Uporabljen je bil mešani model s ponavljajočimi se meritvami (MMRM, mixed model with repeated measures); rezultati so za randomizirani nabor

ASDAS-MI = ocena aktivnosti boleznj ankilozirajočega spondilitisa, ki je pokazala pomemben napredek (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement); ASAS: ocena v spondiloartritičnem mednarodnem združenju; ASAS40 = ASAS40 % merila odziva; SE = standardna napaka;

Opomba: pomemben napredek ASDAS je opredeljen kot zmanjšanje od izhodišča $\geq 2,0$.

Opomba: izhodišče za del A je bilo uporabljeno kot referenca za opredelitev spremenljivk kliničnega izboljšanja ASDAS in spremenljivk ASAS

* Nominalno $p < 0,001$, CIMZIA v primerjavi s placebom

Zaviranje vnetja, vidno z magnetno resonanco (MRI)

V delu B so znake vnetja ocenili z MRI v 48. tednu in v 96. tednu in jih izrazili kot spremembo od izhodišča po lestvici SIJ SPARCC in ASspiMRI-a iz Berlinske modifikacijske metode. Bolniki, ki so imeli v 48. tednu trajnejšo remisijo, vnetja niso imeli ali je bilo majhno, pomembnega povečanja vnetja pa v 96. tednu niso opazili ne glede na skupino zdravljenja.

Ponovno zdravljenje bolnikov, pri katerih se je pojavil izbruh

V delu B je imelo 70 % (73/104) bolnikov, zdravljenih s placebom, 14 % (15/105) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Cimzia 200 mg vsake 4 tedne in 6,7 % (7/104) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna izbruh in so bili nato zdravljeni z zdravilom Cimzia 200 vsaka 2 tedna.

Vsi od 15 bolnikov, pri katerih se je izbruh pojavil v skupini, dodeljeni za zdravilo Cimzia 200 mg vsake 4 tedne, so dokončali 12-tedensko rešilno zdravljenje z zdravilom Cimzia in so imeli na voljo podatke ASDAS, od katerih jih je 12 (80 %) imelo nizko aktivno ali neaktivno bolezen po ASDAS (tj. vsi ASDAS $< 2,1$) po 12. tednih ponovne uvedbe odprtega zdravljenja.

Od 73 bolnikov, pri katerih je prišlo do izbruha v skupini, dodeljeni prekinitvi zdravljenja, jih je 71 dokončalo 12-tedensko rešilno zdravljenje z zdravilom Cimzia in so imeli na voljo podatke ASDAS, od katerih jih je 64 (90 %) imelo nizko aktivno ali neaktivno bolezen po ASDAS (tj. vsi ASDAS $< 2,1$) po 12. tednih ponovne uvedbe odprtega zdravljenja.

Na podlagi rezultatov iz študije C-OPTIMISE se lahko po enoletnem zdravljenju z zdravilom Cimzia pri bolnikih s trajnejšo remisijo razmisli o zmanjšanem vzdrževalnem odmerku (glejte poglavje 4.2). Prekinitev zdravljenja z zdravilom Cimzia je povezana z večjim tveganjem za izbruh.

Neradiografski aksialni spondiloarthritis (nr-axSpA)

Učinkovitost in varnost zdravila Cimzia sta bili ocenjeni v 52-tedenski multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (AS0006) pri 317 bolnikih, starih ≥ 18 let, s pojavom aksialnega spondiloartritisa, nastalega v odrasli dobi, in bolečinami v križu vsaj 12 mesecev. Bolniki so morali izpolnjevati kriterije ASAS za nr-axSpA (niso vključevali družinske anamneze in dobrega odziva na NSAID) in so imeli objektivne znake vnetja z zvišano koncentracijo C-reaktivnega proteina (CRP) nad zgornjo mejo normalne vrednosti in/ali sakroiliitis, dokazan z magnetno resonanco (MRI), kar kaže na vnetno bolezen [pozitivni CRP ($> \text{ULN}$) in/ali pozitivna MRI], vendar brez trdnega radiografskega dokaza za strukturne poškodbe v sakroiliikalnih sklepih. Bolniki so imeli aktivno bolezen po indeksu BASDAI ≥ 4 in bolečino v križu ≥ 4 , ocenjeno s številčno lestvico (NRS) z vrednostmi od 0 do 10. Bolniki prav tako niso prenašali ali so imeli neustrezen odziv na vsaj dve zdravili NSAID. Bolnike so zdravili s placebom ali s polnilnim odmerkom 400 mg zdravila Cimzia na začetku zdravljenja, 2. in 4. teden, čemur je sledilo 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna. Uporaba in prilagoditev odmerka zdravil za standardno oskrbo (npr. zdravila NSAID, DMARD, kortikosteroidi, analgetiki) je bila dovoljena kadarkoli. Primarna spremenljivka učinkovitosti je bila ocena aktivnosti boleznin ankilozirajočega spondilitisa, ki je pokazala pomemben napredek (ASDAS-MI) v 52. tednu. Odziv ASDAS-MI je bil opredeljen kot zmanjšanje ASDAS (izboljšanje) $\geq 2,0$ glede na izhodiščno vrednost ali kot doseganje najnižje možne ocene. ASAS 40 je bil opredeljen kot sekundarni cilj.

Na začetku študije je imelo 37 % in 41 % bolnikov zelo aktivno bolezen (ASDAS $\geq 2,1, \leq 3,5$) in 62 % ter 58 % bolnikov izjemno aktivno bolezen (ASDAS $> 3,5$) ločeno v skupini, ki je prejela zdravilo CIMZIA, in skupini, ki je prejela placebo.

Klinični odziv

Študija AS0006, ki je bila izvedena pri osebah brez radiografskih znakov vnetja v sakroiliikalnih sklepih, je potrdila učinek, ki je bil predhodno dokazan v tej podskupini v študiji AS001.

V 52. tednu je statistično pomemben večji delež bolnikov, zdravljenih z zdravilom Cimzia, dosegel odziv ASDAS-MI v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Bolniki, ki so prejeli zdravilo Cimzia, so v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, izkazali tudi izboljšanja pri več komponentah aktivnosti boleznin aksialnega spondiloartritisa, vključno s CRP. V 12. in 52. tednu so bili odzivi ASAS 40 bistveno večji kot pri placebo. Ključni izsledki so predstavljeni v Preglednici 10.

Preglednica 10 Odzivi ASDAS-MI in ASAS 40 v AS0006 (odstotek bolnikov)

Parametri	Placebo n = 158	Cimzia^a 200 mg vsaka 2 tedna n = 159
ASDAS-MI 52. teden	7 %	47 %*
ASAS 40 12. teden	11 %	48 %*
52. teden	16 %	57 %*

^a Odmerjanje zdravila Cimzia vsaka 2 tedna po prejemanju polnilnega odmerka 400 mg na začetku zdravljenja, 2. in 4. teden.

* $p < 0,001$

Vsi odstotki odražajo delež bolnikov, ki so se odzvali na kompletno analizo.

V 52. tednu je bil delež bolnikov, ki so dosegli neaktivno bolezen po kriteriju ASDAS (ASDAS < 1,3), 36,4 % v skupini, ki je prejela zdravilo Cimzia, v primerjavi z 11,8 % za skupino, ki je prejela placebo.

V 52. tednu so bolniki, zdravljeni z zdravilom Cimzia, pokazali klinično pomembno izboljšanje MASES v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (sprememba povprečne razlike od začetne vrednosti je znašala -2,4 pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Cimzia in -0,2 pri bolnikih, ki so prejeli placebo).

Psoriatični artritis

Učinkovitost in varnost zdravila Cimzia so ocenili v multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju (PsA001) pri 409 bolnikih, starih ≥ 18 let, s pojavom aktivnega psoriatičnega artritisa v zadnjih 6 mesecih, ki je bil določen po kriterijih ocene za psoriatični artritis (CASPAR). Bolniki so imeli ≥ 3 otekle in boleče sklepe ter zvišane reaktante akutne faze. Bolniki so imeli tudi aktivne psoriatične lezije na koži ali dokumentirano psoriaro v anamnezi in se niso odzvali na zdravljenje z 1 ali več DMARD. Predhodno zdravljenje z zaviralci TNF je bilo dovoljeno in 20 % bolnikov je bilo predhodno zdravljenih z zaviralci TNF. Bolniki so prejeli polnilni odmerek 400 mg zdravila Cimzia na začetku zdravljenja, 2. in 4. teden (v obeh krakih študije) ali placebo, kateremu je sledilo 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna ali 400 mg vsake 4 tedne ali placebo vsaka 2 tedna. 72,6 % bolnikov je sočasno prejelo NSAID in 70,2 % konvencionalne DMARD. Dva primarna cilja študije sta bila odstotki bolnikov, ki so imeli odziv ACR 20 v 12. tednu, in sprememba od začetnega stanja v modificirani celotni Sharpovi oceni (mTSS) v 24. tednu. Učinkovitost in varnost zdravila Cimzia nista bili posebej analizirani pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, pri katerih so bili prevladujoči simptomi sakroiliitis ali aksialni spondiloartritis. 24-tedenskemu dvojno slepemu, s placebom nadzorovanemu obdobju zdravljenja je sledilo 24-tedensko za odmerek slepo obdobje in 168-tedensko obdobje odprtega zdravljenja. Najdaljše trajanje študije je bilo 216 tednov. Vsi bolniki so v za odmerek slepem obdobju in v obdobju odprtega zdravljenja prejeli zdravilo Cimzia. 264 preiskovancev (64,5 %) je zaključilo študijo v 216. tednu.

Odziv ACR

Bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, so imeli statistično značilno višji odziv ACR 20 v 12. tednu in 24. tednu v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo ($p < 0,001$). Delež odzivov ACR 20 je bil klinično pomemben pri vsakem obisku od začetka zdravljenja do 24. tedna (nominalni $p \leq 0,001$ pri vsakem obisku) pri skupini, ki je prejela 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna, in skupini, ki je prejela 400 mg zdravila Cimzia vsake 4 tedne, v primerjavi s placebom. Bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, so imeli značilno izboljšanje v odzivu ACR 50 in odzivu ACR 70.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia (nominalna p-vrednost $p < 0,01$), so v 12. tednu in 24. tednu opazili izboljšanje v parametrih periferne aktivnosti pri psoriatičnem artritisu (npr. število oteklih sklepov, število bolečih/občutljivih sklepov, daktilitis in entezitis).

Ključni rezultati glede učinkovitosti pri kliničnem preskušanju PsA001 so prikazani v Preglednici 11.

Preglednica 11 Ključni rezultati glede učinkovitosti pri kliničnem preskušanju PsA001_(delež bolnikov)

Odziv	Placebo n = 136	Cimzia^(a)200 mg Q2W n = 138	Cimzia^(b) 400 mg Q4W n = 135
ACR20			
12. teden	24 %	58 %**	52 %**
24. teden	24 %	64 %**	56 %**
ACR50			
12. teden	11 %	36 %**	33 %**
24. teden	13 %	44 %**	40 %**
ACR70			
12. teden	3 %	25 %**	13 %*
24. teden	4 %	28 %**	24 %**
Response	Placebo n = 86	Cimzia^(a)200 mg Q2W n = 90	Cimzia^(b) 400 mg Q4W n = 76
PASI 75^(c)			
12. teden	14 %	47 %***	47 %***
24. teden	15 %	62 %***	61 %***
48. teden	N/A	67 %	62 %

^(a) Odmerjanje zdravila Cimzia vsaka 2 tedna po prejemanju polnilnega odmerka 400 mg na začetku zdravljenja, drugi in četrty teden

^(b) Odmerjanje zdravila Cimzia vsake 4 tedne po prejemanju polnilnega odmerka 400 mg na začetku zdravljenja, drugi in četrty teden

^(c) Bolniki, ki so imeli v izhodišču najmanj 3 % telesne površine prizadete s psoriazio

*p<0,01, zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom

**p<0,001, zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom

***p<0,001 (nominalno), zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom

Rezultati so iz naključnega niza. Razlika med zdravljenima: zdravilo Cimzia 200 mg-placebo, zdravilo Cimzia 400 mg-placebo (in ustreza 95 % CI in p-vrednosti) je ocenjena z uporabo standardnega dvostranskega asimptotskega Waldovega testa.

Za bolnike, ki so zapustili zdravljenje ali so njihovi podatki pomanjkljivi, uporabljamo metodo imputacije manjkajočih podatkov (NRI – Non-responder Imputation).

Med 273 bolniki, ki so na začetku randomizirano prejeli 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna ali 400 mg zdravila Cimzia vsake 4 tedne, jih je bilo 237 (86,8 %) v 48. tednu še vedno na isti terapiji. Od 138 bolnikov, ki je randomizirano prejelo 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna, jih je v 48. tednu 92 imelo odziv ACR 20, 68 odziv ACR 50 in 48 odziv ACR 70. Od 135 bolnikov, ki so randomizirano prejeli 400 mg zdravila Cimzia 4 tedne, je 89 bolnikov imelo odziv ACR 20, 62 odziv ACR 50 in 41 odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji, so odzivi ACR 20, ACR 50 in ACR 70 trajali do 216. tedna. Tako je bilo tudi z ostalimi parametri periferne aktivnosti (npr. število oteklih sklepov, število bolečih/občutljivih sklepov, daktilitis in entezitis).

Radiografski odziv

V PsA001 kliničnem preskušanju so radiografsko ocenili zaviranje napredovanja strukturnih poškodb, izraženo kot razliko v modificirani celotni Sharpovi oceni (mTSS - modified total Sharp score) in njenih komponent, oceno erozije (ES - erosion score) in oceno zožitve sklepne špranje (JSN - joint space narrowing score) v 24. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi. Ocena mTSS je bila spremenjena za psoriatični artritis z dodatkom distalnih interfalangealnih sklepov rok. Zdravljenje z zdravilom Cimzia je v primerjavi s placebom v 24. tednu zaviralo radiografsko potrjeno napredovanje bolezni, kar je bilo izmerjeno kot sprememba glede na izhodišče pri celotni oceni mTSS (srednja vrednost ocene LS [\pm SE] je bila 0,28 [\pm 0,07] v placebo skupini v primerjavi z 0,06 [\pm 0,06] pri vseh skupinah, ki so se zdravile z zdravilom Cimzia; $p=0.007$). Radiografsko potrjeno zaviranje napredovanja bolezni se je z zdravljenjem z zdravilom Cimzia ohranilo do 48. tedna v podskupini bolnikov z večjim tveganjem za radiografsko potrjeno napredovanje bolezni (bolniki z izhodiščno vrednostjo pri oceni mTSS > 6). Pri bolnikih, ki so ostali v študiji, je radiografsko ocenjeno zaviranje trajalo do 216. tedna.

Odziv v obliki fizične funkcije in z zdravstvenim stanjem povezani izidi

V kliničnem preskušanju PsA001 so v primerjavi s placebom bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, poročali o značilnih izboljšanjih telesnih funkcij, ocenjeno z indeksom nezmožnosti na osnovi vprašalnika za oceno zdravstvenega stanja (HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire – Disability Index), značilnih izboljšanjih bolečine, ocenjeno s PAAP, in značilnih izboljšanjih glede utrujenosti, določeno z lestvico za ocenjevanje utrujenosti (FAS - Fatigue Assessment Scale). V primerjavi s placebom so bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, poročali o značilnih izboljšanjih kakovosti življenja v povezavi z zdravjem, ocenjeno z indeksom QOL za psoriatični artritis (PsAQoL) in na podlagi ocene telesne in duševne komponente SF-36. Poročali so tudi o značilnih izboljšanjih produktivnosti pri delu in v gospodinjstvu, ocenjeno z študijo o produktivnosti pri delu. Izboljšanje v vseh prej omenjenih izidih je trajalo do 216. tedna.

Psoriaza v plakih

Varnost in učinkovitost zdravila Cimzia so ocenili v dveh s placebom nadzorovanih študijah (CIMPASI-1 in CIMPASI-2) in eni s placebom in učinkovino nadzorovani študiji (CIMPACT), pri bolnikih ≥ 18 let z zmerno do hudo, vsaj 6-mesečno kronično psoriaro v plakih. Bolniki so imeli rezultat indeksa površine in izrazitosti psoriarze (PASI-Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 12 , vpletenost telesne površine (BSA-body surface area) ≥ 10 %, zdravnikovo splošno oceno (PGA-Physician Global Assessment) ≥ 3 , in so bili kandidati za sistemsko zdravljenje in/ali fototerapijo in/ali kemofototerapijo. Bolniki, ki so bili 'primarno' neodzivni za vsako predhodno biološko zdravljenje (opredeljeno kot brez odziva v prvih 12 tednih zdravljenja), so bili iz študij faze III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 in CIMPACT) izključeni. Varnost in učinkovitost zdravila Cimzia so ocenili v primerjavi z etanerceptom v študiji CIMPACT.

V študijah CIMPASI-1 in CIMPASI-2 sta bila sočasna opazovana dogodka učinkovitosti delež bolnikov, ki so v 16. tednu dosegli PASI 75 in PGA "brez" ali "skoraj brez" (z zmanjšanjem od izhodišča za vsaj 2 točki). V študiji CIMPACT je bil primarni opazovani dogodek učinkovitosti delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli PASI 75. PASI 75 in PGA v 16. tednu sta bila ključna sekundarna opazovana dogodka. PASI 90 v 16. tednu je bil ključen sekundarni opazovani dogodek v vseh 3 študijah.

V študiji CIMPASI-1 so ocenili 234 bolnikov in v študiji CIMPASI-2 227 bolnikov. V obeh študijah so bolnike randomizirali za prejemanje placeba ali zdravila Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna (po polnilnem odmerku zdravila Cimzia 400 mg na začetku zdravljenja, v 2. in 4. tednu) ali zdravila Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna. V 16. tednu so bolniki, randomizirani za zdravilo Cimzia, ki so dosegli odziv PASI 50, nadaljevali s prejetjem zdravila Cimzia do 48. tedna z enakim randomiziranim odmerkom. Bolniki, ki so bili prvotno randomizirani za placebo, in so v 16. tednu dosegli odziv PASI 50, ne pa tudi PASI 75, so prejeli zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna (s polnilnim odmerkom zdravila Cimzia 400 mg v 16., 18. in 20. tednu). Bolniki z neustreznim odgovorom v 16. tednu (osebe, neodzivne pri PASI 50), so bili primerni za prejemanje zdravila Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna največ 128 tednov na odprti način.

V študiji CIMPACT so ocenili 559 bolnikov. Bolniki so bili randomizirani za prejemanje placeba ali zdravila Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna (po polnilnem odmerku zdravila Cimzia 400 mg na začetku zdravljenja, v drugem in četrtem tednu), ali zdravila Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna do 16 tednov, ali etanercepta 50 mg dvakrat na teden do 12 tednov. Bolniki, prvotno randomizirani za prejemanje zdravila Cimzia, ki so v 16. tednu dosegli odziv PASI 75, so bili ponovno randomizirani na podlagi njihovega izvirnega režima odmerjanja. Bolniki, ki so prejeli zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna, so bili ponovno randomizirani za zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna, zdravilo Cimzia 400 mg vsake 4 tedne ali placebo. Bolniki, ki so prejeli zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna, so bili ponovno randomizirani za zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna, zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna ali placebo. Bolniki so bili ocenjeni na dvojno slepi, s placebom nadzorovan način, do konca 48. tedna. Vse osebe, ki v 16. tednu niso dosegle odziva PASI 75, so vstopile v izhodni krak in so prejemale zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna največ 128 tednov na odprti način.

V vseh treh študijah je 48-tedenskemu za odmerek slepemu obdobju spremljanja sledilo 96-tedensko obdobje odprtega zdravljenja za bolnike, ki so imeli v 48. tednu odziv PASI 50. Vsi ti bolniki, vključno s tistimi, ki so prejeli zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna, so začeli z obdobjem odprtega zdravljenja z zdravilom Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna.

Bolniki so bili pretežno moški (64 %) in belci (94 %), s povprečno starostjo 45,7 let (18 do 80 let); med njimi je bilo 7,2 % starih ≥ 65 let. Med 850 bolniki, ki so bili v teh s placebom nadzorovanih študijah randomizirani za prejemanje placeba ali zdravila Cimzia, 29 % bolnikov predhodno še ni bilo zdravljenih s sistemsko terapijo za zdravljenje psoriaze. 47 % jih je predhodno prejelo fototerapijo ali kemofototerapijo in 30 % je predhodno prejelo biološka zdravila za zdravljenje psoriaze. Med 850 bolniki jih je 14 % prejelo vsaj enega antagonista TNF, 13 % jih je prejelo proti-IL-17 in 5 % jih je prejelo proti-IL 12/23. Osemnajst odstotkov bolnikov je ob izhodišču poročalo o psoriatičnem artritisu v anamnezi. Povprečni rezultat PASI ob izhodišču je bil 20 in je bil v razponu od 12 do 69. Rezultat PGA ob izhodišču je bil v razponu od zmernega (70 %) do hudega (30 %). Povprečni BSA ob izhodišču je bil 25 % in je bil v razponu od 10 % do 96 %.

Klinični odziv v 16. in 48. tednu

Ključni rezultati študij CIMPASI-1 in CIMPASI-2 so predstavljeni v Preglednici 12.

Preglednica 12: Klinični odziv v študijah CIMPASI-1 in CIMPASI-2 v 16. tednu in 48. tednu

	16. teden			48. teden	
CIMPASI-1					
	Placebo n = 51	Cimzia 200 mg vsak drugi teden ^{a)} n = 95	Cimzia 400 mg vsak drugi teden n = 88	Cimzia 200 mg vsak drugi teden n = 95	Cimzia 400 mg vsak drugi teden n = 88
Ocena PGA brez ali skoraj čisto brez ^{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 vsak drugi teden ^{a)} n = 91	Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna n = 87	Cimzia 200 mg vsak drugi teden n = 91	Cimzia 400 mg vsak drugi teden n = 87
Ocena PGA brez ali skoraj čisto brez ^{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) Zdravilo Cimzia 200 mg, uporabljeno vsaka 2 tedna po polnilnem odmerku 400 mg na začetku zdravljenja, v 2., 4. tednu.

b) Lestvica kategorije PGA 5. Uspeh zdravljenja "brez" (0) ali "skoraj brez" (1) je predstavljala odsotnost znakov psoriaze ali normalne do rožnato obarvane lezije, odsotnost odebeljenosti plaka in odsotnost ali minimalno fokalno luščenje.

* Zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom: $p < 0,0001$.

Stopnje odziva in vrednosti p za PASI in PGA so bile ocenjene na podlagi modela logistične regresije, kjer so bili manjkajoči podatki vstavljeni z multiplo imputacijo na podlagi metode MCMC. Osebe, ki so se prešle v izhodno skupino ali so prenehale sodelovati (zaradi nedoseganja odziva PASI 50) so bile obravnavane kot neodzivne osebe v 48. tednu.

Rezultati so iz randomiziranega niza.

Ključni rezultati preskušanja CIMPACT so predstavljeni v Preglednici 13.

Preglednica 13: Klinični odziv v študiji CIMPACT v 12. in 16. tednu

	12. teden				16. teden		
	Placebo n = 57	Cimzia 200 mg vsak drugi teden a) n = 165	Cimzia 400 mg vsak drugi teden n = 167	Etanercept 50 mg dvakrat na teden n = 170	Placebo n = 57	Cimzia 200 mg vsak drugi teden n = 165	Cimzia 400 mg vsak drugi teden 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 % [*]
Ocena PGA brez ali skoraj čisto brez ^{b)}	1,9 %	39,8 % ^{**}	50,3 % [*]	39,2 %	3,4 %	48,3 % [*]	58,4 % [*]

a) Zdravilo Cimzia 200 mg, uporabljeno vsaka 2 tedna po polnilnem odmerku 400 mg na začetku zdravljenja, v 2., 4. tednu.

b) Lestvica kategorije PGA 5. Uspeh zdravljenja "brez" (0) ali "skoraj brez" (1) je predstavljala odsotnost znakov psoriaze ali normalne do rožnato obarvane lezije, odsotnost odebeljenosti plaka in odsotnost ali minimalno fokalno luščenje.

* Zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom: $p < 0,0001$.

§ Zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna v primerjavi z etanerceptom 50 mg dvakrat na teden se je izkazalo za neinferiorno (razlika med etanerceptom in zdravilom Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna je bila 8,0 %, 95 % IZ -2,9, 18,9, na podlagi predhodno opredeljene meje neinferiornosti 10 %).

§§ Zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna v primerjavi z etanerceptom 50 mg dvakrat na teden se je izkazalo za superiorno ($p < 0,05$).

** Zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom, $p < 0,001$. Stopnje odziva in vrednosti p na podlagi logističnega regresijskega modela.

Manjkajoči podatki so bili vstavljeni z multiplo imputacijo na podlagi metode MCMC. Rezultati so iz randomiziranega niza.

V vseh 3 študijah je bila stopnja odziva PASI 75 od 4. tedna naprej značilno večja za zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom.

Oba odmerka zdravila Cimzia sta pokazala učinkovitost v primerjavi s placebom, ne glede na starost, spol, telesno maso, indeks telesne mase, trajanje psoriaze, predhodno zdravljenje s sistemskimi zdravili in predhodno zdravljenje z biološkimi zdravili.

Vzdrževanje odziva

V integrirani analizi študije CIMPASI-1 in CIMPASI-2, so bile med bolniki, ki so imeli v 16. tednu odziv PASI 75, in so prejeli zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna ($n = 134$ od 175 randomiziranih oseb) ali zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna ($n = 132$ od 186 randomiziranih oseb), stopnje vzdrževanja odziva v 48. tednu 98,0 % oz. 87,5 %. Med bolniki, ki so bili v 16. tednu brez ali skoraj brez PGA, in so prejeli zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna ($n = 103$ od 175) ali zdravilo Cimzia

200 mg vsaka 2 tedna (n = 95 od 186), je bila stopnja vzdrževanja odziva v 48. tednu 85,9 % oz. 84,3 %.

Po dodatnih 96 tednih odprtega zdravljenja (144. teden) je bilo ocenjeno vzdrževanje odziva. 21 % vseh preiskovancev, ki so bili randomizirani za zdravilo, je izpadlo iz nadaljnega spremljanja še pred 144. tednom. Približno 27 % preiskovancev, ki so zaključili študijo in so med 48. in 144. tednom začeli z odprtim zdravljenjem z zdravilom Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna, so odmerek zdravila Cimzia povečali na 400 mg vsaka 2 tedna za vzdrževanje odziva. V analizi, v kateri so bili vsi bolniki z neuspešnim zdravljenjem obravnavani kot neodzivne osebe, je bila med bolniki, ki so prejeli zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna za zadevni cilj študije, po dodatnih 96 tednih odprtega zdravljenja stopnja vzdrževanja odziva 84,5 % za bolnike, ki so imeli v 16. tednu odziv PASI 75, in 78,4 % za bolnike, ki so bili brez ali skoraj brez PGA. Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna zdravljenja in ki so vstopili v obdobje odprtega zdravljenja z zdravilom Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna, je bila stopnja vzdrževanja odziva 84,7 % za bolnike, ki so imeli v 16. tednu odziv PASI 75, in 73,1 % za bolnike, ki so bili brez ali skoraj brez PGA.

Te stopnje odziva so temeljile na modelu logistične regresije, kjer so bili manjkajoči podatki vstavljeni za 48 ali 144 tednov z multiplo imputacijo (metoda MCMC) v kombinaciji z NRI za neuspešna zdravljenja.

V študiji CIMPACT je bil med odzivnimi osebami PASI 75 v 16. tednu, ki so prejemale zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna in so bile ponovno randomizirane za zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna, zdravilo 200 mg vsaka 2 tedna ali placebo, večji odstotek odzivnih oseb PASI 75 v 48. tednu v skupinah z zdravilom Cimzia v primerjavi s placebom (98,0 %; 80,0 % oz. 36,0 %). Tudi med odzivnimi osebami PASI 75 v 16. tednu, ki so prejemale zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna in so bile ponovno randomizirane za zdravilo Cimzia 400 mg vsake 4 tedne, zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna ali placebo, je bil večji odstotek odzivnih oseb PASI 75 v 48. tednu v skupini z zdravilom Cimzia v primerjavi s placebom (88,6 %; 79,5 % oz. 45,5 %). Za neodzivne osebe so bili manjkajoči podatki vstavljeni.

Kakovost življenja / izidi po navedbi bolnikov

Statistično značilna izboljšanja od izhodišča do 16. tedna so se v primerjavi s placebom (CIMPASI-1 in CIMPASI-2) izkazala v dermatološkem indeksu kakovosti življenja (DLQI – Dermatology Life Quality Index). Povprečna znižanja (izboljšave) indeksa DLQI v 16. tednu od izhodišča so bila od -8,9 do -11,1 z zdravilom Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna, od -9,6 do -10,0 z zdravilom Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna v primerjavi z -2,9 do -3,3 za placebo.

Poleg tega je bilo v 16. tednu zdravljenje z zdravilom Cimzia povezano z večjim deležem bolnikov, ki so dosegli rezultat DLQI 0 ali 1 (zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna, 45,5 % oz. 50,6 %; zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna, 47,4 % oz. 46,2 %, v primerjavi s placebom, 5,9 % oz. 8,2 %).

Izboljšanja indeksa DLQI so se ohranila ali nekoliko znižala v 144. tednu.

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Cimzia, so v primerjavi s placebom poročali o o večjih izboljšanjih, izmerjeno z bolnišnično lestvico tesnobe in depresije HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale).

Imunogenost

Spodnji podatki kažejo odstotek bolnikov, katerih rezultati so bili obravnavani kot pozitivni za protitelesa proti certolizumab pegolu v testu ELISA in kasneje z občutljivejšo metodo, in so močno odvisni od občutljivosti in specifičnosti testa. Opažena incidenca pozitivnosti na protitelesa (vključno z nevtralizirajočimi protitelesi) v testu je močno odvisna od več dejavnikov, vključno z občutljivostjo in specifičnostjo testa, metodologijo testa, ravnanjem z vzorci, časom odvzema vzorcev, sočasno uporabljenimi zdravili in osnovno boleznijo. Zaradi tega je primerjava incidence protiteles proti certolizumab pegolu v študijah, opisanih spodaj, z incidenco protiteles v drugih študijah ali za druga zdravila lahko zavajajoča.

Revmatoidni artritis

V s placebom nadzorovanih preskušanjih pri revmatoidnem artritisu je bil skupen odstotek bolnikov, pri katerih so bila vsaj ob eni priložnosti prisotna protitelesa, 9,6 %. Pri približno eni tretjini bolnikov s prisotnimi protitelesi so imela le-ta nevtralizirajoči učinek *in vitro*. Bolniki, ki so se sočasno zdravili tudi z imunosupresivi (MTX), so imeli manjšo hitrost nastanka protiteles kot bolniki, ki se na začetku niso zdravili z imunosupresivi. Nastanek protiteles je bil povezan z znižano koncentracijo zdravila v plazmi, pri nekaterih bolnikih pa je imel za posledico zmanjšano učinkovitost.

V dveh dolgoročnih (do 5 let izpostavljenosti) odprtih študijah je bil procent vseh bolnikov s protitelesi proti zdravilu Cimzia, ki so jih izmerili vsaj enkrat, 13 % (8,4 % vseh bolnikov je imelo prehodno tvorbo protiteles in 4,7 % jih je imelo trajno tvorbo protiteles proti zdravilu Cimzia). Skupni odstotek bolnikov, ki so bili pozitivni na protitelesa in se jim je trajno zmanjševala koncentracija učinkovine v plazmi, je bil ocenjen na 9,1 %. Podobno kot pri s placebom nadzorovanih študijah so bili pozitivni rezultati na protitelesa povezani z zmanjšano učinkovitostjo pri nekaterih bolnikih.

Farmakodinamski model, oblikovan na osnovi rezultatov študije faze III, predvideva, da se pri približno 15 % bolnikov v 6 mesecih ob priporočenem režimu odmerjanja (200 mg enkrat na dva tedna po udarnem odmerku) brez sočasnega zdravljenja z MTX razvijejo protitelesa. To število se zmanjšuje s povečanjem odmerkov sočasno apliciranega MTX. Ti podatki se v razumni meri skladajo z dobljenimi podatki.

Psoriatični artritis

Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom je bil v fazi III s placebom nadzorovanega preskušanja celotni delež bolnikov s protitelesi proti zdravilu Cimzia, ki so bila detektirana vsaj enkrat do 24. tedna, 11,7 %.

Nastanek protiteles je bil povezan z znižano koncentracijo učinkovine v plazmi.

Tekom študije (do 4 let izpostavljenosti) je bil celotni delež bolnikov, pri katerih so odkrili protitelesa proti zdravilu Cimzia vsaj v enem primeru, 17,3 % (8,7 % je imelo prehodni nastanek protiteles in dodatnih 8,7 % je imelo vztrajno nastajanje protiteles proti zdravilu Cimzia). Celotni delež bolnikov, ki so bili pozitivni za protitelesa z vztrajnim zmanjšanjem plazemske koncentracije učinkovine, je bil ocenjen na 11,5 %.

Psoriza v plakih

V s placebom in učinkovino nadzorovanih študijah faze III je bil odstotek bolnikov, ki so bili pozitivni za protitelesa proti zdravilu Cimzia ob vsaj eni priložnosti med zdravljenjem do 48. tedna, 8,3 % (22/265) za zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna in 19,2 % (54/281) za zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna. V študiji CIMPASI-1 in CIMPASI-2 je bilo šestdeset bolnikov pozitivnih na protitelesa, med njimi je bilo pri 27 možno oceniti nevtralizirajoča protitelesa in so imeli pozitiven rezultat testa. Prvi pojav pozitivnosti na protitelesa v obdobju odprtega zdravljenja so opazili pri 2,8 % (19/668) bolnikov. Pozitivnost na protitelesa je bila povezana z znižanimi koncentracijami zdravila v plazmi in pri nekaterih bolnikih z zmanjšano učinkovitostjo.

Aksialni spondiloartritis

AS001

Pri bolnikih z aksialnim spondiloartritisom (podskupine z ankilozirajočim spondilitisom in neradiografskim aksialnim spondiloartritisom) je bil v fazi III s placebom nadzorovanega preskušanja AS001 celotni delež bolnikov s protitelesi proti zdravilu Cimzia, ki so bila detektirana vsaj enkrat do 24. tedna, 4,4 %. Nastanek protiteles je bil povezan z znižano koncentracijo učinkovine v plazmi.

Tekom študije (do 192 tednov) je bil celotni delež bolnikov, pri katerih so odkrili protitelesa proti zdravilu Cimzia vsaj v enem primeru, 9,6 % (4,8 % je imelo prehodno nastajanje protiteles in dodatnih 4,8 % je imelo vztrajno nastajanje protiteles proti zdravilu Cimzia). Celotni delež bolnikov, ki so bili pozitivni za protitelesa z vztrajnim zmanjšanjem plazemske koncentracije učinkovine, je bilo ocenjeno na 6,8 %.

AS0006 in C-OPTIMISE

Občutljivejši test, odporen na zdravilo, so prvič uporabili v študiji AS0006 (in kasneje tudi v študiji C-OPTIMISE); rezultat je bil večji delež vzorcev z merljivimi protitelesi proti zdravilu Cimzia in s tem večja incidenca bolnikov, ki so bili razvrščeni kot pozitivni na protitelesa. V študiji AS0006 je bila skupna incidenca bolnikov, ki so bili pozitivni na protitelesa proti zdravilu Cimzia, 97 % (248/255 bolnikov) do 52. tedna zdravljenja. Samo najvišji titri so bili povezani z znižanimi koncentracijami zdravila Cimzia v plazmi, vendar ni bilo opaženega vpliva na učinkovitost. Podobne rezultate v zvezi s protitelesi proti zdravilu Cimzia so opazili v študiji C-OPTIMISE. Rezultati iz študije C-OPTIMISE kažejo tudi, da zmanjšanje odmerka zdravila Cimzia na 200 mg vsake 4 tedne ni spremenilo izida imunogenosti.

Okoli 22 % bolnikov (54/248) v študiji AS0006, ki so bili kadar koli pozitivni na protitelesa proti zdravilu Cimzia, je imelo protitelesa, ki so bila razvrščena kot nevtralizirajoča. Nevtralizirajočega statusa protiteles v študiji C-OPTIMISE niso ocenili.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Koncentracije certolizumab pegola v plazmi so bile v veliki meri sorazmerne z velikostjo odmerka. Farmakokinetika, opažena pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psorizao je bila skladna s farmakokinetiko pri zdravih osebah.

Absorpcija

Po subkutani aplikaciji doseže certolizumab pegol največje plazemske koncentracije med 54 in 171 urami po injiciranju. Po subkutani aplikaciji je biološka uporabnost (F) certolizumab pegola v primerjavi z intravensko aplikacijo približno 80 % (območje med 76 % in 88 %).

Porazdelitev

V populacijski farmakokinetični analizi bolnikov z revmatoidnim artritisom je bil navidezni volumen porazdelitve (V/F) ocenjen na 8,01 l in pri 4,71 l v analizi populacijske farmakokinetike bolnikov s psorizao v plakih.

Biotransformacija in izločanje

Pegilacija, kovalentna vezava polimerov polietilenglikola (PEG) na peptide, zakasni izločanje teh spojin iz krvnega obtoka prek različnih mehanizmov, vključno z zmanjšanjem ledvičnega očistka, proteolize in imunogenosti. Certolizumab pegol je fragment protitelesa Fab', ki je za podaljšanje razpolovne dobe končne plazemske eliminacije konjugiran s PEG. Končna razpolovna doba faze eliminacije ($t_{1/2}$) je bila pri vseh preskušanih odmerkih približno 14 dni.

Očistek po subkutanem odmerjanju je bil v populacijski farmakokinetični analizi bolnikov z revmatoidnim artritisom ocenjen na 21,0 ml/h s 30,8 % variabilnostjo med preiskovanci (CV, coefficient of variation) in 22,0 % variabilnostjo med poskusi. Pri ocenjevanju s prej omenjeno metodo ELISA prisotnost protiteles proti certolizumab pegolu vodi do približno trikratnega povečanja očistka. Pri bolnikih z RA, ki tehtata 40 kg oz. 120 kg, je očistek v primerjavi z bolnikom, ki tehta

70 kg, za 29 % nižji oz. 38 % višji. Očistek po subkutanem dajanju bolnikom s psoriazom je bil 14 ml/h z 22,2 % razlikami med osebami (CV).

Fragment protitelesa Fab' vsebuje beljakovinske spojine in naj bi se s pomočjo proteolize razgradil do peptidov in aminokislin. Dekonjugirana komponenta PEG se hitro izloči iz plazme, nato pa v neznanii količini iz telesa preko ledvic.

Posebne populacije

Motnje v delovanju ledvic

Za oceno učinka motenj v delovanju ledvic na farmakokinetiko certolizumab pegola ali njegove frakcije PEG niso bile izvedene specifične klinične študije. Vendar pa populacijska farmaokinetična analiza oseb z blagimi motnjami v delovanju ledvic ni pokazala nobenega učinka na očistek kreatinina. Za priporočilo o odmerjanju pri zmernih in hudih motnjah v delovanju ledvic ni zadostnih podatkov. Pričakovati je, da je farmakokinetika frakcije PEG certolizumab pegola odvisna od delovanja ledvic, vendar pa pri motnjah v delovanju ledvic ni bila ocenjena.

Motnje v delovanju jeter

Specifične klinične študije za oceno učinka motenj v delovanju jeter na farmakokinetiko certolizumab pegola niso bile izvedene.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Specifične klinične študije pri starejših bolnikih niso bile izvedene, vendar pa v populacijski farmakokinetični analizi bolnikov z revmatoidnim artritisom, v kateri je bilo 78 oseb (13,2 % populacije) starih 65 let in več, najstarejši pa 83 let, niso opazili učinka starosti na farmakokinetiko. Učinka starosti v analizi populacijske farmakokinetike pri odraslih bolnikih s psoriazom v plakih niso opazili.

Spol

Učinka spola na farmakokinetiko certolizumab pegola niso opazili. Ker se pri manjši telesni teži zmanjša tudi očistek, je lahko pri ženskah na splošno sistemska izpostavljenost certolizumab pegolu do določene mere večja.

Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko

Na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj faze II in faze III pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bilo razmerje med izpostavljenostjo in odzivom ugotovljeno med povprečnimi koncentracijami certolizumab pegola v plazmi med intervalom odmerjanja (C_{avg}) in učinkovitostjo (definicija odzivne osebe ACR 20. Značilna vrednost C_{avg} , s katero dosežemo polovico maksimalne verjetnosti odziva ACR 20 (EC50), je bila 17 $\mu\text{g/ml}$ (95 % interval zaupanja: 10-23 $\mu\text{g/ml}$). Podobno je bilo na podlagi kliničnih preskušanj faze III pri bolnikih s psoriazom, razmerje med izpostavljenostjo in odzivom ugotovljeno med povprečnimi koncentracijami certolizumab pegola v plazmi in PASI z EC90 11,1 $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ključne neklinične študije varnosti so izvedli pri opici *Cynomolgus*. Pri podganah in opicah je ob odmerkih, ki so bili višji od odmerkov, ki so jih prejeli ljudje, histopatologija razkrila prisotnost celične vakuolizacije, predvsem v makrofagih in v številnih organih (limfni vozli, na mestu injiciranja, vranica, adrenalno, uterino, v vratu in v horoidnem pletežu v možganih ter v epitelijskih celicah horoidnega pleteža). Verjetno je, da je to posledica celičnega privzema PEG dela molekule. *In vitro* funkcijske študije humanih vakuoliziranih makrofagov so pokazale, da so se vse testirane funkcije ohranile. Študije pri podganah so pokazale, da se je > 90% apliciranega PEG v 3 mesecih po enkratnem odmerku izločilo z urinom, ki predstavlja glavno pot izločanja.

Certolizumab pegol ne reagira navzkrižno z glodalčjim TNF. Zato so reproduktivne toksikološke študije izvedli s homolognim reagentom, ki prepozna podganji TNF. Vrednost teh podatkov za ovrednotenje tveganja pri ljudeh je lahko omejena. Pri podganah pri uporabi glodalčjega pegiliranega Fab' proti podganjemu TNF- α (cTN3 PF) in podaljšanem zaviranju TNF- α niso opazili nobenih

neželenih učinkov na dobro počutje mater ali na plodnost samic, embriofetalne, peri- in postnatalne reproduktivne indekse. Pri podganjih samcih so opazili zmanjšanje gibljivosti spermijev in trend upadanja števila spermijev.

Študije porazdelitve so pokazale, da je prehod cTN3 PF prek placente in mleka v fetalni in neonatalni krvni obtok zanemarljiv. Certolizumab pegol se ne veže na humani neonatalni receptor Fc (FcRn). Podatki iz *ex vivo* humanega zaprtega modela prenosa skozi placento kažejo na majhen ali zanemarljiv prenos v plodovni prostor. Poleg tega so poskusi s transcitozo, ki jo uravnava FcRn, pri celicah, pri katerih so izvedli transfekcijo s humanim FcRn, pokazali zanemarljiv prenos (glejte poglavje 4.6).

Predklinične študije niso pokazale mutagenih ali klastrogenih učinkov. Pri certolizumab pegolu študije karcinogenosti niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev acetat
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Glejte tudi poglavje 6.4 glede roka uporabnosti za shranjevanje pri sobni temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Napolnjene injekcijske brizge se lahko shranjujejo pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 10 dni in zaščitene pred svetlobo. Po koncu tega obdobja **je treba** napolnjene injekcijske brizge **uporabiti ali zavreči**.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena napolnjena injekcijska brizga (steklo vrste I) z bromobutilnim gumijastim zamaškom in zaporko, ki vsebuje 200 mg certolizumab pegola. Ščitnik igle je izdelan iz stiren-butadienske gume, ki vsebuje derivat naravnega lateksa (glejte poglavje 4.4).

Na voljo je pakiranje z 2 napolnjenima injekcijskima brizgama in 2 alkoholnima zložencema.

Večkratno pakiranje s 6 (3 pakiranja po 2) napolnjenimi injekcijskimi brizgami in 6 (3 pakiranja po 2) alkoholnimi zloženci.

Večkratno pakiranje z 10 (5 pakiranj po 2) napolnjenimi injekcijskimi brizgami in 10 (5 pakiranj po 2) alkoholnimi zloženci. Na voljo je pakiranje z 2 napolnjenima injekcijskima brizgama z varovalom za iglo in 2 alkoholnima zložencema (uporablja ga lahko samo zdravstveno osebje).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Obsežna navodila za pripravo in uporabo zdravila Cimzia v obliki napolnjene injekcijske brizge so podana v navodilu za uporabo.

Zdravilo je namenjeno samo enkratni uporabi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01 oktober 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 16 maj 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 200 mg certolizumab pegola v enem mililitru.

Certolizumab pegol je fragment Fab' rekombinantnega, humaniziranega protitelesa proti tumorje nekrotizirajočem faktorju alfa (TNF- α). Fragment Fab' je pridobljen iz celic *Escherichia coli* ter konjugiran s polietilenglikolom (PEG).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra do opalescentna, brezbarvna do rumena raztopina.
pH raztopine je približno 4,7.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

V kombinaciji z metotreksatom (MTX) je zdravilo Cimzia namenjeno:

- zdravljenju zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa (RA) pri odraslih bolnikih, pri katerih je bil odziv na imunomodulirajoča antirevmatična zdravila (DMARD), vključno z MTX, neustrezen. Zdravilo Cimzia se lahko uporablja kot monoterapija, kadar bolnik ne prenaša MTX ali kadar nadaljevanje zdravljenja z MTX ni primerno.
- zdravljenju hudega, aktivnega in progresivnega RA pri odraslih, ki se predhodno niso zdravili z MTX ali drugimi DMARDs.

Rentgenske preiskave so pokazale, da zdravilo Cimzia v kombinaciji z MTX upočasni napredovanje poškodb sklepov in izboljša fizično funkcijo.

Aksialni spondiloartritis

Zdravilo Cimzia je namenjeno za zdravljenje hudega aktivnega aksialnega spondiloartritisa pri odraslih bolnikih, ki obsega:

Ankilozirajoči spondilitis (AS) (znan tudi kot radiografski aksialni spondiloartritis)

Odrasli s hudim aktivnim ankilozirajočim spondilitisom, ki ne prenašajo nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), ali pa so imeli neustrezen odziv na NSAID.

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS (znan tudi kot neradiografski aksialni spondiloartritis)

Odrasli s hudim aktivnim ankilozirajočim spondilitisom brez radiografskega dokaza za AS, z objektivnimi znaki vnetja, kot je zvišana koncentracija C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali magnetno resonanco (MRI), pri katerih je bil odziv na NSAID neustrezen.

Psoriatični artritis

V kombinaciji z metotreksatom (MTX) je zdravilo Cimzia namenjeno zdravljenju aktivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih, pri katerih je bil odziv na imunomodulirajoča antirevmatična zdravila (DMARD) neustrezen.

Zdravilo Cimzia se lahko uporablja kot monoterapija, kadar bolnik ne prenaša metotreksata ali kadar nadaljevanje zdravljenja z metotreksatom ni primerno.

Psoriaza v plakih

Zdravilo Cimzia je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psoriaze v plakih pri odraslih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

Za podrobnosti glede terapevtskih učinkov glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Cimzia lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist z izkušnjami v diagnosticiranju in zdravljenju bolezni, za katere je zdravilo Cimzia namenjeno. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Cimzia, morajo prejeti posebno opozorilno kartico.

Odmerjanje

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis, aksialni spondiloartritis, psoriaza v plakih

Polnilni odmerek

Priporočeni začetni odmerek zdravila Cimzia za odrasle bolnike je 400 mg (apliciran kot dve subkutani injekciji po 200 mg) na začetku zdravljenja, po 2 in 4 tednih. Po potrebi bolnik z revmatoidnim artritiskom in psoriatičnim artritiskom med zdravljenjem z zdravilom Cimzia še naprej prejema MTX.

Vzdrževalni odmerek

Revmatoidni artritis

Po začetnem odmerku je priporočeni vzdrževalni odmerek zdravila Cimzia pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritiskom 200 mg vsaka 2 tedna. Ko je klinični odziv potrjen, se lahko uporabi alternativni vzdrževalni odmerek 400 mg vsake 4 tedne. Po potrebi bolnik med zdravljenjem z zdravilom Cimzia še naprej prejema MTX.

Aksialni spondiloartritis

Po začetnem odmerku je priporočeni vzdrževalni odmerek zdravila Cimzia pri odraslih bolnikih z aksialnim spondiloartritiskom 200 mg vsaka 2 tedna ali 400 mg vsake 4 tedne. Po vsaj enoletnem zdravljenju z zdravilom Cimzia se lahko pri bolnikih s trajnejšo remisijo razmisli o zmanjšanem vzdrževalnem odmerku 200 mg vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1).

Psoriatični artritis

Po začetnem odmerku je priporočeni vzdrževalni odmerek zdravila Cimzia pri odraslih bolnikih s psoriatičnim artritiskom 200 mg vsaka 2 tedna. Ko je klinični odziv potrjen, se lahko uporabi alternativni vzdrževalni odmerek 400 mg vsake 4 tedne. Po potrebi bolnik med zdravljenjem z zdravilom Cimzia še naprej prejema MTX.

Za zgoraj omenjene indikacije kažejo razpoložljivi podatki, da klinični odziv običajno dosežemo v 12 tednih po uvedbi zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih v prvih 12 tednih zdravljenja ni terapevtskega učinka, je treba odločitev o nadaljevanju zdravljenja ponovno skrbno pretehtati.

Psoriaza v plakih

Po začetnem odmerku je vzdrževalni odmerek zdravila Cimzia za odrasle bolnike s psoriazo v plakih 200 mg vsaka 2 tedna. Pri bolnikih z nezadostnim odzivom se lahko razmisli o odmerku 400 mg vsaka 2 tedna (glejte poglavje 5.1).

Razpoložljivi podatki pri odraslih s psorizao v plakih kažejo, da je klinični odziv običajno dosežen v 16 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki v prvih 16 tednih ne kažejo znakov terapevtske koristi, je treba dobro razmisliti o nadaljevanju zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih z začetnim delnim odzivom se lahko stanje z nadaljevanjem zdravljenja po 16 tednih izboljša.

Izpuščeni odmerki

Bolnikom, ki so izpustili odmerek, svetujemo, da si naslednji odmerek zdravila Cimzia vbrizgajo takoj, ko je to mogoče, ter nato z aplikacijo nadaljnjih odmerkov nadaljujejo po navodilih.

Posebne populacije

Pediatrični bolniki (< 18 let)

Varnost in učinkovitost zdravila Cimzia pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Na razpolago ni nobenih podatkov.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Odmerka ni potrebno prilagajati. V celotni skupini bolnikov niso opazili vpliva starosti na farmakokinetiko (glejte poglavje 5.2).

Ledvična in jetrna okvara

Pri tej populaciji bolnikov zdravila Cimzia niso preučevali, zato priporočil glede odmerjanja ni mogoče dati (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Vsebino celega (1 ml) napolnjenega injekcijskega peresnika je treba aplicirati le v obliki subkutane injekcije. Med ustrezna mesta za injiciranje sodita stegno in trebuh.

Z uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika si lahko bolniki zdravilo injicirajo sami, če so bili za to ustrezno usposobljeni ter če zdravnik meni, da je to primerno in bolnikovo zdravljenje po potrebi spremlja. Zdravnik se mora z bolnikom pogovoriti, katera oblika injiciranja je najprimernejša.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe, kot so sepsa ali oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno do hudo srčno popuščanje (razred NYHA III/IV) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Pred, med in po zdravljenju z zdravilom Cimzia je treba bolnike pozorno spremljati zaradi možnosti pojava okužb, vključno s tuberkulozo. Ker se certolizumab pegol iz telesa lahko izloča do 5 mesecev, je potrebno bolnika ves ta čas pozorno spremljati (glejte poglavje 4.3).

Zdravljenja z zdravilom Cimzia ne smemo začeti pri bolnikih s klinično pomembno aktivno okužbo, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi okužbami, dokler okužba ni pod nadzorom (glejte poglavje 4.3).

Pozorno je treba spremljati bolnike, pri katerih se v času zdravljenja z zdravilom Cimzia razvije nova okužba. Če se pri bolniku pojavi nova resna okužba, moramo uporabo zdravila Cimzia prekiniti,

dokler okužba ni pod nadzorom. Pri bolnikih s ponavljajočimi se okužbami ali oportunističnimi okužbami v anamnezi ali pri bolnikih s stanji, zaradi katerih so bolj dovzetni za okužbe, vključno s sočasno uporabo zdravil za zaviranje imunskega odziva, morajo biti zdravniki pri uporabi zdravila Cimzia previdni.

Zaradi svoje bolezni in sočasne uporabe drugih zdravil večsah bolniki z revmatoidnim artritisom nimajo tipičnih znakov okužbe, med drugim tudi zvišane telesne temperature. Zato je zgodnje odkrivanje vsake okužbe, zlasti v primeru neznačilne klinične slike bolezni, za pravočasno diagnosticiranje in uvedbo zdravljenja bistvenega pomena.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cimzia, so poročali o pojavu resnih okužb, tuberkuloze (vključno z miliarno, diseminirano in ekstrapulmonalno obliko) in oportunističnih okužb (na primer histoplazmoza, nokardioza, kandidiaza), ki so bile v nekaterih primerih smrtne.

Tuberkuloza

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cimzia je treba pri vseh bolnikih oceniti prisotnost aktivne ali neaktivne (latentne) tuberkulozne okužbe. Pri bolnikih s tuberkulozo v osebni anamnezi ali z možno predhodno izpostavljenostjo bolnikom z aktivno tuberkulozo ter s predhodnim in/ali trenutnim zdravljenjem z imunosupresivi moramo v oceno vključiti podrobno anamnezo. Pri vseh bolnikih je treba izvesti ustrezne presejalne teste, npr. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnega koša (v skladu z lokalnimi priporočili). Priporočljivo je, da se izvedba teh testov zabeleži tudi na bolnikovi opozorilni kartici. Predpisovalci zdravila se morajo zavedati tveganja lažno negativnih rezultatov tuberkulinskega kožnega testa, posebej pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imajo oslabilen imunski sistem.

Če je pred ali med zdravljenjem diagnosticirana aktivna tuberkuloza, se zdravljenja z zdravilom Cimzia ne sme vpeljati in ga je treba prekiniti (glejte poglavje 4.3).

V primeru suma na neaktivno (latentno) tuberkulozo se je potrebno posvetovati z zdravnikom, ki je strokovnjak za tuberkulozo. V vseh situacijah, opisanih v nadaljevanju, je treba zelo skrbno pretehtati prednosti in tveganja zdravljenja z zdravilom Cimzia.

Če je diagnosticirana latentna tuberkuloza, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cimzia v skladu z lokalnimi priporočili začeti z ustrezno profilakso proti tuberkulozi. Pri bolnikih z latentno ali aktivno tuberkulozo v osebni anamnezi, pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega režima zdravljenja, in pri bolnikih, kjer so dejavniki tveganja za tuberkulozo kljub negativnim rezultatom testiranja za latentno tuberkulozo precejšnji, je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Cimzia razmisliti tudi o možnosti zdravljenja tuberkuloze. Če obstaja možnost latentne tuberkulozne okužbe kljub cepljenju proti tuberkulozi, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cimzia razmisliti o bioloških testih za preseganje na prisotnost tuberkuloze.

Kljub predhodnemu ali sočasnemu profilaktičnemu zdravljenju tuberkuloze, so se pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno z zdravilom Cimzia, pojavili primeri aktivne tuberkuloze. Pri nekaterih bolnikih, pri katerih je bilo uspešno zdravljenje aktivne tuberkuloze, se je med zdravljenjem z zdravilom Cimzia ponovno razvila tuberkuloza.

Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med ali po zdravljenju z zdravilom Cimzia pojavijo znaki/simptomi (npr. dalj časa trajajoč kašelj, hujšanje/izguba telesne mase, nekoliko zvišana telesna temperatura, ravnodušnost), ki kažejo na okužbo s tuberkulozo.

Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV)

Reaktivacija hepatitisa B se je pojavila pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, vključno s certolizumab pegolom, in so kronični prenašalci virusa (t.j., pozitiven površinski antigen). V nekaterih primerih je bil izid smrten.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cimzia je treba bolnike testirati na okužbo s HBV. Za bolnike, ki so pozitivni na okužbo s HBV, je priporočljivo posvetovanje z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B.

Pri bolnikih, ki so prenašalci HBV in potrebujejo zdravljenje z zdravilom Cimzia, je treba v času zdravljenja z njimi in nekaj mesecev po njem skrbno spremljati znake in simptome aktivne okužbe s HBV. Ustrezni podatki o zdravljenju bolnikov, ki so prenašalci HBV, s protivirusnim zdravljenjem v kombinaciji z zaviralci TNF za preprečevanje reaktivacije HBV niso na voljo. Pri bolnikih, pri katerih se razvije reaktivacija HBV, je treba zdravljenje z zdravilom Cimzia prekiniti, ter začeti z učinkovito protivirusno terapijo in ustreznim podpornim zdravljenjem.

Maligna in limfoproliferativna obolenja

Možen vpliv zdravljenja z zaviralci TNF na nastanek malignih obolenj ni znan. Posebna previdnost je potrebna, kadar razmišljamo o zdravljenju z zaviralci TNF pri bolnikih, ki imajo v anamnezi maligno obolenje ali pri bolnikih, ki so razvili maligno obolenje med zdravljenjem.

Z obstoječim vedenjem možnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije ali drugih malignih obolenj pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci TNF, ne moremo izključiti.

V kliničnih študijah z zdravilom Cimzia in drugimi zaviralci TNF so pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, opazili več primerov limfomov in drugih malignih obolenj kot pri kontrolni skupini, ki je dobivala placebo (glejte poglavje 4.8). V obdobju trženja so poročali o primerih levkemije pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, pri katerih je vnetno obolenje dolgotrajno in visoko aktivno, obstaja povečano tveganje za limfom in levkemijo, kar zaplete oceno tveganja.

Nobene študije niso opravili pri bolnikih z malignimi obolenji v anamnezi ali pri bolnikih, ki so med zdravljenjem z zdravilom Cimzia razvili maligno obolenje in zdravljenje nadaljevali.

Kožni rak

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno s certolizumab pegolom, so poročali o melanomu in karcinomu Merklvih celic (glejte poglavje 4.8). Priporočljive so periodične preiskave kože še posebej pri bolnikih z dejavniki tveganja za nastanek kožnega raka.

Maligna obolenja pri pediatrični populaciji

Pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (do 22 leta starosti), ki so se zdravili z zaviralci TNF (začetek zdravljenja pri starosti ≤ 18 let), so v obdobju trženja poročali o primerih malignih obolenj, nekaterih tudi smrtnih. Približno polovica teh primerov so bili limfomi. Drugi primeri vključujejo množico različnih malignih obolenj in redka maligna obolenja, ki jih običajno povezujejo z imunosupresijo. Tveganje za razvoj malignih obolenj pri otrocih in mladostnikih, ki se zdravijo z zaviralci TNF ne moremo izključiti.

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci TNF, so poročali o postmarketinških primerih hepatospleničnega limfoma celic T (HSTCL – hepatosplenic T-cell lymphoma). Ta redka oblika limfoma celic T ima zelo agresiven potek bolezni in je običajno smrtna. Večina bolnikov, zdravljenih z zaviralci TNF, pri katerih se je pojavil hepatosplenični limfom celic T, so bili mladostniki in mladi, odrasli moški s Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom. Skoraj vsi od teh bolnikov so bili sočasno zdravljeni z imunosupresivi azatioprinom in /ali 6-merkaptopurinom ter zaviralci TNF ob postavljeni diagnozi ali pred diagnozo. Tveganje za razvoj hepatospleničnega limfoma celic T pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Cimzia, ni mogoče izključiti.

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)

V raziskovalni klinični študiji za ovrednotenje uporabe infliksimaba, drugega zaviralca TNF, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) so ugotovili, da je bilo število malignih obolenj, zlasti na pljučih, v glavi in vratu, pri bolnikih, ki so prejeli infliksimab, večje kot pri kontrolni skupini. Vsi bolniki so bili v preteklosti hudi kadilci. Zato je pri uporabi zaviralcev TNF pri bolnikih s KOPB ter pri bolnikih s povečanim tveganjem za nastanek malignega obolenja zaradi kajenja potrebna posebna pozornost.

Kongestivno srčno popuščanje

Zdravilo Cimzia je kontraindicirano pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem (glejte poglavje 4.3). V klinični študiji z drugim zaviralcem TNF so opazili poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in povečano smrtnost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli zdravilo Cimzia, so prav tako poročali o poslabšanih kongestivnega srčnega popuščanja. Zdravilo Cimzia moramo pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred NYHA I/II) uporabljati previdno. Če se pri bolnikih kongestivno srčno popuščanje pojavi na novo ali se njegovi simptomi poslabšajo, moramo zdravljenje z zdravilom Cimzia prekiniti.

Hematološki pojavi

Pri zdravilih, ki zavirajo TNF, so redko poročali o pancitopeniji, vključno z aplastično anemijo. O neželenih hematoloških učinkih, vključno z medicinskega vidika pomembno citopenijo (levkopenija, pancitopenija, trombocitopenija), so poročali pri zdravljenju z zdravilom Cimzia (glejte poglavje 4.8). Vsem bolnikom je treba svetovati, da naj med uporabo zdravila Cimzia v primeru pojava znakov in simptomov, ki kažejo na neravnovesje sestavin krvi ali na okužbo (npr. dalj časa trajajoča zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica), takoj poiščejo zdravniško pomoč. Pri bolnikih s potrjenimi pomembnimi hematološkimi nenormalnostmi je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Cimzia.

Nevrološki pojavi

Uporaba zdravil, ki zavirajo TNF, je bila v redkih primerih povezana s pojavom ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali radiografskih dokazov demielinizirajoče bolezni, vključno z multiplo sklerozo. Pri bolnikih z že obstoječimi demielinizirajočimi obolenji je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Cimzia skrbno pretehtati prednosti in tveganja. Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, so v redkih primerih poročali o nevroloških obolenjih, vključno z obolenji s konvulzijami, nevritisom in periferno nevropatijo.

Preobčutljivost

Pri uporabi zdravila Cimzia so pri bolnikih le redko poročali o hudih preobčutljivostnih reakcijah. Nekaj teh reakcij se je pojavilo po prvi uporabi zdravila Cimzia. Če se te reakcije pojavijo, je treba zdravljenje z zdravilom Cimzia prekiniti in začeti z ustrežno terapijo.

Pri bolnikih, ki so imeli hudo preobčutljivostno reakcijo pri drugem zdravilu, ki zavira TNF, so podatki o uporabi zdravila Cimzia omejeni. Pri teh bolnikih je potrebna previdnost.

Občutljivost na lateks

Ščitnik igle znotraj odstranljivega pokrovčka napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Cimzia vsebuje derivat naravnega lateksa (glejte poglavje 6.5). Stik z naravnim lateksom lahko pri osebah, občutljivih na lateks, povzroči resne alergijske reakcije. Do danes v odstranljivem pokrovčku napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Cimzia še niso odkrili antigene lateksove beljakovine. Kljub temu morebitnega tveganja za preobčutljivostne reakcije pri osebah, ki so občutljive na lateks, ni mogoče popolnoma izključiti.

Imunosupresija

Ker tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF) deluje kot prenašalec vnetja in modulira imunske odzive celic, obstaja možnost, da zaviralci TNF, vključno z zdravilom Cimzia, povzročijo imunosupresijo ter prizadenejo obrambo organizma proti okužbam in malignim obolenjem.

Avtoimunost

Zdravljenje z zdravilom Cimzia lahko pripelje do tvorbe avtoprotiteles (ANA) in v redkih primerih do razvoja lupusu podobnega sindroma (glejte poglavje 4.8). Vpliv dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom Cimzia na nastanek avtoimunih bolezni ni znan. Če se pri bolniku pri zdravljenju z zdravilom Cimzia razvijejo simptomi, ki kažejo na lupusu podoben sindrom, je treba zdravljenje prekiniti. Pri bolnikih z lupusom zdravila Cimzia niso posebej raziskovali (glejte poglavje 4.8).

Imunizacije

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Cimzia, se lahko cepijo, vendar ne z živimi cepivi. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Cimzia, ni na voljo podatkov o njihovih odzivih na živa cepiva ali sekundarni prenosljivosti okužb z živimi cepivi. Bolniku, ki se sočasno zdravi z zdravilom Cimzia, ne smemo aplicirati živih cepiv.

V klinični študiji, nadzorovani s placebom, pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so opazili podoben odziv protiteles pri zdravljenju z zdravilom Cimzia in zdravljenju s placebom po apliciranju pnevmokoknega polisaharidnega cepiva in cepiva za gripo sočasno z zdravilom Cimzia. Bolniki, ki so bili sočasno zdravljeni z zdravilom Cimzia in metotreksatom, so imeli manjši humoralni odziv kot bolniki, ki so bili zdravljeni samo z zdravilom Cimzia. Klinični pomen tega ni poznan.

Sočasna uporaba drugih bioloških zdravil

V kliničnih študijah so ob sočasni uporabi anakinre (antagonist interleukina-1) ali abatacepta (modulatorja CD28) in drugega zaviralca TNF etanercepta opazili pojav resnih okužb in nevtropenije. Dodatnih koristi v primerjavi z uporabo samega zaviralca TNF ni bilo. Zaradi narave neželenih učinkov pri kombiniranem zdravljenju z drugim zaviralcem TNF in abataceptom ali anakinro lahko tudi kombinacija anakinre ali abatacepta in drugih zaviralcev TNF pripelje do podobnih toksičnih učinkov. Zato uporaba certolizumab pegola v kombinaciji z anakinro ali abataceptom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Operativni posegi

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Cimzia, so izkušnje glede varnosti uporabe pri operativnih posegih omejene. Pri načrtovanju operativnega posega je treba upoštevati 14-dnevno razpolovno dobo certolizumab pegola. Bolnika, pri katerem je med zdravljenjem z zdravilom Cimzia potreben operativni poseg, je potrebno pozorno spremljati zaradi možnosti pojava okužb in ustrezno ukrepati.

Test za določanje aktiviranega delnega tromboplastinskega časa (aPTT)

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, so opazili interferenco z nekaterimi testi koagulacije. Cimzia lahko povzroči lažno zvišane vrednosti testa aPTT pri bolnikih z motnjami koagulacije. Tak učinek so opazili pri naslednjih testih: PTT-LA (Lupus Anticoagulant) in STA-PTT (Standard Target Activated Partial Thromboplastin time) Automate proizvajalca Diagnostica Stago, ter HemosIL APTT-SP tekočina in HemosIL liofilizirani silicijev dioksid proizvajalca Instrumentation Laboratories. Zdravilo lahko vpliva tudi na druge teste aPTT. Nobenih dokazov ni, da zdravljenje z zdravilom Cimzia vpliva na koagulacijo *in vivo*. Ko bolniki prejmejo zdravilo Cimzia, je treba posebno pozornost posvetiti interpretaciji nenormalnih vrednosti koagulacijskih testov. Interference s testi določanja trombinskega časa (TT) in protrombinskega časa (PT) niso opazili.

Starejši bolniki

V kliničnih študijah je bila pri bolnikih, starih ≥ 65 let, pogostost okužb v primerjavi z mlajšimi bolniki precej večja, čeprav so izkušnje omejene. Pri zdravljenju starejših bolnikov je potrebna posebna pozornost, zlasti glede pojava okužb.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Rezultati populacijske farmakokinetične analize niso pokazali vpliva sočasne uporabe metotreksata, kortikosteroidov, nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) in analgetikov na farmakokinetiko certolizumab pegola.

Kombinacija certolizumab pegola in anakinre ali abatacepta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba zdravila Cimzia in metotreksata ni imela pomembnega učinka na farmakokinetiko metotreksata. Primerjava študij je pokazala, da je bila farmakokinetika certolizumab pegola podobna, kot so jo predhodno opazili pri zdravih prostovoljcih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Pri ženskah v rodni dobi je treba razmisliti o uporabi ustrezne kontracepcije. Zaradi hitrosti izločanja zdravila je treba pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, razmisliti o neprekinjeni kontracepciji še 5 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Cimzia (glejte poglavje 5.2), vendar je treba upoštevati tudi potrebo po zdravljenju ženske (glejte spodaj).

Nosečnost

Podatki iz več kot 1300 prospektivno zbranih nosečnosti, pri katerih so bile ženske izpostavljene zdravilu Cimzia, z znanim izidom nosečnosti, vključno z več kot 1000 nosečnostmi, pri katerih so bile ženske izpostavljene v prvem trimesečju, ne kažejo na malformacijski učinek zdravila Cimzia. Nadaljnji podatki se zbirajo, saj so klinične izkušnje, ki so na voljo, še vedno preveč omejene, da bi lahko zaključili, da povečanega tveganja, povezanega z uporabo zdravila Cimzia med nosečnostjo, ni.

Študije na živalih, v okviru katerih so uporabljali podganji anti- TNF- α , niso pokazale vpliva na plodnost ali škodljivih vplivov na zarodek, vendar pa podatki ne zadostujejo za oceno vpliva na sposobnost razmnoževanja pri človeku (glejte poglavje 5.3). Uporaba zdravila Cimzia v času nosečnosti lahko zaradi zaviranja TNF α vpliva na normalen imunski odziv pri novorojencu. Zdravilo Cimzia se sme uporabljati med nosečnostjo samo, če je klinično potrebno.

Neklinične študije kažejo na nizko ali zanemarljivo stopnjo prenosa homolognega Fab fragmenta certolizumab pegola skozi placento (brez Fc regije) (glejte poglavje 5.3).

V eni klinični študiji je 16 žensk med nosečnostjo prejemale certolizumab pegol (200 mg vsaka 2 tedna ali 400 mg vsake 4 tedne). Koncentracije certolizumab pegola v plazmi, izmerjene pri 14 dojenčkih ob rojstvu, so bile pri 13 vzorcih pod mejo kvantifikacije (BLQ-*Below the Limit of Quantification*); pri enem vzorcu je bila koncentracija 0,042 $\mu\text{g/ml}$, razmerje koncentracij v plazmi pri materi in dojenčkom ob rojstvu pa je bilo 0,09 %. Po 4 in 8 tednih so bile koncentracije pri vseh dojenčkih pod mejo kvantifikacije. Klinični pomen majhnih koncentracij certolizumab pegola pri dojenčkih ni znan. Pred uporabo živih ali živih atenuiranih cepiv (npr. cepiva BCG) je priporočljivo počakati vsaj 5 mesecev po materini zadnji uporabi zdravila Cimzia med nosečnostjo, razen če korist cepljenja nedvomno odtehta teoretično tveganje pri uporabi živih ali živih atenuiranih cepiv pri dojenčkih.

Dojenje

V klinični študiji pri 17 doječih ženskah, ki so prejemale zdravilo Cimzia, je bilo prehajanje certolizumab pegola iz plazme v materino mleko minimalno. Ocenili so, da je odstotek materinega odmerka certolizumab pegola, ki doseže dojenčka v 24-urnem obdobju, od 0,04 % do 0,30 %. Poleg tega je certolizumab pegol beljakovina, ki se po peroralnem zaužitju razgradi v prebavilih, zato je absolutna biološka uporabnost pri dojenem otroku pričakovano zelo majhna.

Posledično se zdravilo Cimzia lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Pri samcih glodalcev so opazili učinke na rezultate meritev gibljivosti spermijev in tendenco zmanjševanja števila spermijev, vendar brez opaznega vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

V kliničnem preskušanju, v katerem so ocenjevali učinek certolizumab pegola na parametre kakovosti sperme, je 20 zdravih moških naključno prejelo enkratni subkutani odmerek 400 mg certolizumab pegola ali placebo. Med 14-dnevnim spremljanjem ni bilo opaziti učinkov zdravljenja z certolizumab pegolom na parametre kakovosti sperme v primerjavi s placebom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Cimzia ima lahko manjši vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po prejemanju zdravila Cimzia se lahko pojavi omotičnost (vključno z vertigom, motnjami vida in utrujenostjo) (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Revmatoidni artritis

Zdravilo Cimzia je v okviru nadzorovanih in odprtih kliničnih študij do 92 mesecev prejelo 4049 bolnikov z revmatoidnim artritisom.

V študijah, nadzorovanih s placebom, je bila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cimzia, izpostavljenost v primerjavi s skupino, ki je dobivala placebo, približno štirikrat daljša. Razlika v dolžini izpostavljenosti je predvsem posledica večje verjetnosti, da bolniki, ki so prejeli placebo, predčasno zaključijo zdravljenje. Poleg tega je bila v okviru študij RA-I in RA-II za bolnike, ki se na zdravljenje niso odzivali in katerih večina je prejela placebo, obvezna prekinitev zdravljenja po 16 tednih.

V okviru nadzorovanih študij je zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinilo 4,4 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia, in 2,7 % tistih, ki so dobivali placebo.

Najpogostejše vrste neželenih učinkov so bile infekcijske in parazitske bolezni, ki so se pojavile pri 14,4 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia, in pri 8,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo, splošne težave in spremembe na mestu aplikacije, ki so se pojavile pri 8,8 % bolnikov, ki so dobivali zdravilo Cimzia, in 7,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo, ter bolezni kože in podkožja, ki so se pojavile pri 7,0 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia, in pri 2,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Aksialni spondiloartritis

V klinični študiji AS001, ki je vključevala 24-tedensko s placebom nadzorovano fazo, kateri je sledilo 24-tedensko za odmerek slepo obdobje in 156-tedensko obdobje odprtega zdravljenja, so zdravilo Cimzia prvotno preučevali do 4 let pri 325 bolnikih z aktivnim aksialnim spondiloartritisom (vključno z ankilozirajočim spondilitisom in neradiografskim aksialnim spondiloartritisom). Zdravilo Cimzia so nato preučevali pri 317 bolnikih z neradiografskim aksialnim spondiloartritisom v 52-tedenski s placebom nadzorovani študiji (AS0006). Zdravilo Cimzia so do 96 tednov preučevali tudi pri bolnikih z aksialnim spondiloartritisom (vključno z ankilozirajočim spondilitisom in neradiografskim aksialnim spondiloartritisom) v klinični študiji, ki je vključevala 48-tedensko odprto uvajalno fazo (N = 736), kateri je sledila 48-tedenska s placebom nadzorovana faza (N = 313) za bolnike s trajnejšo remisijo (C-OPTIMISE). Zdravilo Cimzia so preučevali tudi v 96-tedenski odprti študiji pri 89 bolnikih z axSpA z anamnezo dokumentiranih izbruhov anteriornega uveitisa. Varnostni profil pri teh bolnikih je bil v vseh 4 študijah skladen z varnostnim profilom pri revmatoidnem artritisu in s prejšnjimi izkušnjami z zdravilom Cimzia.

Psoriatični artritis

V klinični študiji PsA001, ki je vključevala 24-tedensko s placebom nadzorovano fazo, kateri je sledilo 24-tedensko za odmerek slepo obdobje in 168-tedensko obdobje odprtega zdravljenja so zdravilo Cimzia preučevali do 4 let pri 409 bolnikih s psoriatičnim artritisom. Varnostni profil pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, ki so bili zdravljeni z zdravilom Cimzia, je bil skladen z varnostnim profilom pri revmatoidnem artritisu in s prejšnjimi izkušnjami z zdravilom Cimzia.

Psoriaza v plakih

Zdravilo Cimzia so preučili pri 1112 bolnikih s psoriazo v nadzorovanih in odprtih študijah, ki so trajale do 3 leta. V programu faze III je začetnemu in vzdrževalnemu obdobju sledilo 96-tedensko obdobje odprtega zdravljenja (glejte poglavje 5.1). Dolgoročna profila varnosti zdravila Cimzia

400 mg vsaka 2 tedna in zdravila Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna sta bila načeloma podobna in skladna s predhodnimi izkušnjami z zdravilom Cimzia.

Med nadzorovanimi kliničnimi preskušnji je bil do konca 16. tedna delež bolnikov z resnimi neželenimi učinki 3,5 % za zdravilo Cimzia in 3,7 % za placebo.

Delež bolnikov, ki so zdravljenje v nadzorovanih kliničnih študijah prekinili zaradi neželenih učinkov, je bil 1,5 % za bolnike, zdravljenje z zdravilom Cimzia, in 1,4 % za bolnike, zdravljenje s placebom.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali do konca 16. tedna, so bili iz organskih sistemov Infekcijske in parazitske bolezni, o katerih so poročali pri 6,1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Cimzia in 7 % bolnikov, zdravljenih s placebom, Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije, o katerih so poročali pri 4,1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Cimzia, in 2,3 % bolnikov, zdravljenih s placebom, in Bolezni kože in podkožja, o katerih so poročali pri 3,5 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Cimzia, in 2,8 % bolnikov, zdravljenih s placebom.

Pregledni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki primarno temeljijo na izkušnjah iz s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj in primerih iz obdobja trženja zdravila za katere obstaja možnost, da so povezani z zdravilom Cimzia, so navedeni spodaj v preglednici 1 glede na pogostnosti in organske sisteme. Kategorije pogostnosti so: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki v kliničnih študijah in v obdobju trženja

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	bakterijske okužbe (vključno z abscesom), virusne okužbe (vključno s herpes zoster, papiloma virusom, gripo)
	občasni	sepsa (vključno z odpovedjo več organov, septični šok), tuberkuloza (vključno z miliarno, diseminirano in ekstrapulmonalno boleznijo), glivične okužbe (vključno z oportunističnimi)
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	občasni	maligna obolenja krvi in limfatičnega sistema (vključno z limfomom in levkemijo), tumorji čvrstih organov, nemelanomni tipi kožnega raka, predrakave tvorbe (vključno z oralno levkoplakijo in melanocitnim nevusom), benigni tumorji in ciste (vključno s kožnim papilonom)
	redki	gastrointestinalni tumorji, melanom
	neznana	karcinom Merkllovih celic*, Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	eozinofilija, levkopenija (vključno z nevtropenijo in limfopenijo)
	občasni	anemija, limfadenopatija, trombocitopenija, trombocitoza
	redki	pancitopenija, splenomegalija, eritrocitoza, morfološke nepravilnosti belih krvnih celi
Bolezni imunskega sistema	občasni	vaskulitis, eritematozni lupus, preobčutljivost za zdravilo (vključno z anafilaktičnim šokom), alergijske reakcije, pozitivna avtoprotitelesa
	redki	angionevrotski edem, sarkoidoza, serumska bolezen, panikulitis (vključno z nodoznim eritemom), poslabšanje simptomov dermatomiozitisa**
Bolezni endokrinega sistema	redki	motnje v delovanju ščitnice
Presnovne in prehranske motnje	občasni	neravnovesje elektrolitov, dislipidemija, motnje apetita, sprememba telesne mase

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	redki	hemosideroza
Psihiatrične motnje	občasni	tesnoba in nihanje razpoloženja (vključno s pripadajočimi simptomi)
	redki	suicidalnost, delirij, duševne motnje
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol (vključno z migreno), motnje zaznavanja
	občasni	periferne nevropatije, omotičnost, tremor
	redki	krči, vnetje kranialnega živca, motnje koordinacije ali ravnotežja
	neznana	multipla skleroza*, Guillain-Barréjev sindrom*
Očesne bolezni	občasni	motnje vida (vključno s poslabšanim vidom), vnetje oči in vek, motnje solzenja
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus, vertigo
Srčne bolezni	občasni	kardiomiopatije (vključno s srčnim popuščanjem), ishemična obolenja koronarnih arterij, aritmije (vključno z atrijsko fibrilacijo), palpitacije
	redke	perikarditis, atrioventrikularni blok
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija
	občasni	krvavitev (na različnih mestih), hiperkoagulacija (vključno s tromboflebitisom in pljučno embolijo), sinkopa, edem (vključno s perifernim in facialnim edemom), ehimoze (vključno s hematonom in petehijami)
	redki	možganskožilni dogodek, arterioskleroza, Raynaudov sindrom, livedo reticularis telangiektazija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	astma in z njo povezani simptomi, plevralni izliv in simptomi, zamašene dihalne poti in vnetje, kašelj
	redki	intersticijska pljučna bolezen, pnevmonitis
Bolezni prebavil	pogosti	navzea
	občasni	ascites, gastrointestinalne razjede in perforacije, vnetje prebavil (možna različna mesta), stomatitis, dispepsija, napihnjenost, suha usta in žrelo
	redki	odinofagija, povečana motiliteta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hepatitis (vključno s povečanimi vrednostmi jetrnih encimov)
	občasni	hepatopatija (vključno s cirozo), holestaza, povečane vrednosti bilirubina v krvi
	redki	holelitiaza
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
	občasni	alopecija, nov pojav ali poslabšanje psorize (vključno s palmoplantarno pustulozno psorizo) in z njo povezani simptomi, dermatitis in ekcem, motnje žlez znojnic, razjede kože, fotosenzitivna reakcija, akne, razbarvanost kože, suha koža, motnje nohtov in nohtne posteljice
	redki	luščenje kože, bulozna obolenja, motnje v strukturi las, Stevens-Johnsonov sindrom**, multiformni eritem**, lihenoidne reakcije
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	mišična obolenja, povečane vrednosti kreatinske fosfokinaze v krvi
Bolezni sečil	občasni	okvarjeno delovanje ledvic, kri v urinu, obolenja mehurja in sečnice

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	redki	nefropatija (vključno z nefritisom)
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	motnje menstrualnega cikla in materničnih krvavitev (vključno z amenorejo), obolenja dojk
	redki	motnje spolne funkcije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	pireksija, bolečina (na različnih mestih), astenija, pruritus (na različnih mestih), reakcije na mestu injiciranja
	občasni	občutek hladu, gripi podobno obolenje, spremembe v zaznavanju temperature, nočno potenje, vročinski oblivi
	redki	fistula (kjerkoli)
Preiskave	občasni	povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi, podaljšanje časa koagulacije
	redki	povečane vrednosti sečne kisline v krvi
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	občasni	poškodbe kože, upočasnjeno celjenje

*Te dogodke povezujejo s skupino zaviralcev TNF, vendar pa pogostnost pri zdravljenju s certolizumab pegolom ni znana.

**Te dogodke povezujejo s skupino zaviralcev TNF.

Občasno so pri zdravljenju z zdravilom Cimzia opazili pri drugih indikacijah naslednje neželene učinke: stenozo in obstrukcijo gastrointestinalnega trakta, splošno poslabšanje zdravja, spontani splav in azoospermijo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V s placebom nadzorovanih kliničnih študijah pri revmatoidnem artritisu je bila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cimzia, pogostnost novih okužb 1,03 na bolnikov-let, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 0,92 na bolnikov-let. Pojavljale so se predvsem okužbe zgornjih dihal, okužbe sečil in okužbe spodnjega dela dihal ter okužbe z virusom herpesa (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

V s placebom nadzorovanih kliničnih študijah pri revmatoidnem artritisu je bilo več primerov resnih okužb v skupini, ki je dobivala zdravilo Cimzia (0,07 na bolnikov-let; vsi odmerki) kot pa v skupini, ki je prejela placebo (0,02 na bolnikov-let). Med najpogostejšimi resnimi okužbami so bile pljučnica, tuberkuloza. Med resnimi okužbami so bile invazivne oportunistične okužbe (npr. pnevmocistoza, glivični ezofagitis, nokardioza in diseminirani herpes zoster). Za povečano tveganje okužb ob daljši izpostavitvi ni dokazov (glejte poglavje 4.4).

Incidenca novih primerov okužb v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanih psoriaze je bila 1,37 na bolnikov-let za bolnike, zdravljeni z zdravilom Cimzia, in 1,59 na bolnikov-let za bolnike, zdravljeni s placebom. Okužbe so bile pretežno okužbe zgornjih dihal in virusne okužbe (vključno z okužbami s herpesom). Incidenca redkih okužb je bila 0,02 na bolnikov-let za bolnike, zdravljeni z zdravilom Cimzia. Pri bolnikih, zdravljenih s placebom, niso poročali o resnih okužbah. Ni dokazov za povečano tveganje okužb z nadaljevanjem izpostavljenosti dalj časa.

Maligna in limfoproliferativna obolenja

Če ne upštejemo nemelanomskega raka kože, so v okviru kliničnih študij za zdravilo Cimzia za revmatoidni artritis, v katerem je sodelovalo 4049 bolnikov, opazili 121 malignih obolenj, vključno s 5 primeri limfoma, kar predstavlja 9,277 bolnikov-let. Limfom se je v okviru kliničnih študij za zdravilo Cimzia pri bolnikih z revmatoidnim artritisom pojavljal s stopnjo incidence 0,05 na 100 bolnikov-let, melanom pa s stopnjo 0,08 na 100 bolnikov-let (glejte poglavje 4,4). En primer limfoma so opazili v fazi III kliničnega preskušanja zdravljenja psoriatičnega artritisa.

Razen nemelanomskega kožnega raka so v kliničnih preskušanjih psorizae z zdravilom Cimzia opazili 11 malignih obolenj, vključno z 1 primerom limfoma, pri skupaj 1112 zdravljenih bolnikih, kar predstavlja 2300 bolnikov-let.

Avtoimunost

V ključnih študijah pri revmatoidnem artritisu so bila ob koncu zdravljenja pri bolnikih, ki so bili pred zdravljenjem negativni, prisotna antinuklearna protitelesa, in sicer pri 16,7 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia, in pri 12 % tistih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so bili pred zdravljenjem negativni, so se pojavila protitelesa proti dvovijačni DNA in sicer pri 2,2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia, in pri 1,0% bolnikov, ki so dobivali placebo. V s placebom nadzorovanih in v odprtih sledilnih kliničnih študijah za revmatoidni artritis so občasno poročali o lupusu podobnem sindromu. V redkih primerih so poročali o stanjih, ki so posredovana preko imunskega sistema, vendar njihova vzročna povezanost z zdravilom Cimzia ni znana. Vpliv dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom Cimzia na razvoj avtoimunih bolezni ni znan.

Reakcije na mestu injiciranja

V s placebom nadzorovanih kliničnih študijah za revmatoidni artritis je pri 5,8 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, prišlo do reakcij na mestu injiciranja, kot so (eritem, srbenje, hematoma, bolečina, otekanje ali modrice), v skupini, ki je prejela placebo, pa je bilo takih bolnikov 4,8 %. Bolečino na mestu injiciranja so opazili pri 1,5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia, vendar v nobenem primeru ni bilo potrebno prekiniti zdravljenja.

Zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze

Pogostnost zvišanih vrednosti kreatin-fosfokinaze (CPK) je na splošno večja pri bolnikih z axSpA v primerjavi s populacijo z revmatoidnim artritisom (RA). Pogostnost je bila povečana tako pri bolnikih, ki so prejeli placebo (2,8 % pri axSpA in 0,4 % pri RA) kot tudi pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Cimzia (4,7 % pri axSpA in 0,8 % pri RA). V axSpA študiji so bila zvišanja CPK vrednosti večinoma blaga do zmerna, prehodne narave in neznanega kliničnega pomena, brez primerov prekinitve zdravljenja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Med kliničnimi študijami niso poročali o toksičnih učinkih, zaradi katerih bi bilo treba zdravljenje prekiniti ali spremeniti odmere. Bolniki so prejeli ponavljajoče se odmerke do 800 mg subkutano in 20 mg/kg intravensko. V primerih prevelikega odmerjanja je bolnike priporočljivo pozorno spremljati zaradi možnosti pojavnosti neželenih reakcij ali učinkov ter takoj uvesti simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorjne- nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- α),
oznaka ATC: L04AB05

Mehanizem delovanja

Zdravilo Cimzia ima visoko afiniteto za humani TNF- α in se veže z disociacijsko konstanto 90 pM. TNF- α je bistven provnetni citokin, ki ima osrednjo vlogo v procesu vnetja. Zdravilo Cimzia

selektivno nevtralizira TNF- α (IC₉₀ za zaviranje humanega TNF- α v in vitro testu citotoksičnosti na mišjih fibrosarkomskih celicah L929 je 4 ng/ml), vendar pa ne nevtralizira limfotoksina α (TNF β).

Pokazali so, da zdravilo Cimzia v odvisnosti od odmerka nevtralizira membransko vezano in topno obliko humanega TNF- α . Inkubacija monocitov s certolizumab pegolom vodi do inhibicije z lipopolisaharidi inducirane tvorbe TNF- α in IL-1 β v humanih monocitih, ki je odvisna od odmerka.

Zdravilo Cimzia ne vsebuje dela protitelesa, ki lahko kristalizira (Fc) in je normalno prisotno v popolnem protitelesu, zato ne veže komplemента in ne povzroča od protiteles odvisne s celicami posredovane citotoksičnosti. Pri humanih monocitih ali limfocitih iz periferne krvi in vitro ne inducira apoptoze ali degranulacije nevtrofilcev.

Klinična učinkovitost

Revmatoidni artritis

Učinkovitost in varnost zdravila Cimzia so ocenili v 2 dvojno slepih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih, starih ≥ 18 let z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki je opredeljen v skladu z merili ACR (American College of Rheumatology), RA-I (RAPID 1) in RA-II (RAPID 2). V najmanj 9 primerih so bolniki imeli otečene in boleče sklepe ter aktivni revmatoidni artritis vsaj 6 mesecev pred začetkom zdravljenja. Zdravilo Cimzia so dobivali subkutano v kombinaciji s peroralnim MTX najmanj 6 mesecev ob stabilnih odmerkih najmanj 10 mg tedensko 2 meseca v obeh študijah. Z zdravilom Cimzia v kombinaciji z antirevmatiki DMARD, z izjemo MTX, ni izkušenj.

Učinkovitost in varnost zdravila Cimzia so ocenili v randomiziranem, s placebom nadzorovanem, dvojno slepem kliničnem preskušanju (C-EARLY) pri odraslih bolnikih z aktivnim RA, ki se predhodno niso zdravili z antirevmatiki DMARD. V preskušanju C-EARLY so imeli bolniki, stari ≥ 18 let, v ≥ 4 primerih otečene in boleče sklepe ter postavljeno diagnozo zmernega do hudega RA znotraj 1 leta (kot določajo klasifikacijskih kriteriji ACR/Evropska liga proti revmatizmu (EULAR) iz leta 2010). Bolniki so imeli povprečni čas od postavitve diagnoze 2,9 meseca in se še niso zdravili z antirevmatiki DMARD (vključno z MTX). Pri zdravilu Cimzia kot tudi pri placebo, se je zdravljenje z MTX začelo 0. teden (10 mg/teden), odmerek so povečevali do največjega sprejemljivega odmerka do 8. tedna (dovoljeno: najmanjši: 15 mg/teden, največji: 25 mg/teden) ter vzdrževali tekom študije (povprečni odmerek MTX po 8. tednu je bil pri placebo 22,3 mg/teden, pri zdravilu Cimzia pa 21,1 mg/teden).

Preglednica 2 Opis klinične študije

Številka študije	Številka bolnika	Režim odmerjanja učinkovine	Cilji študije
RA-I (52 tednov)	982	400 mg (0,2,4 tedni) z MTX 200 mg ali 400 mg vsak drugi teden z MTX	Ovrednotenje obravnavanja znakov in simptomov ter zaviranja strukturnih poškodb. Primarna končna cilja: ACR 20 po 24 tednih in spremembe mTSS glede na izhodiščno vrednost po 52 tednih
RA-II (24 tednov)	619	400 mg (0,2,4 tedni) z MTX 200 mg ali 400 mg vsak drugi teden z MTX	Ovrednotenje obravnavanja znakov in simptomov ter zaviranja strukturnih poškodb. Primarni cilj: ACR 20 po 24 tednih
C-EARLY (do 52 tednov)	879	400 mg (0,2,4 tedni) z MTX 200 mg vsak drugi teden z MTX	Ovrednotenje obravnavanja znakov in simptomov ter zaviranja strukturnih poškodb pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili z DMARD. Primarni cilj: delež oseb v trajnejši remisiji * po 52 tednih

mTSS: modificirani celotni seštevek po Sharpu

* Trajnejša remisija po 52 tednih je določena kot DAS28[ESR] < 2,6 po 40 tednih in po 52 tednih.

Znaki in simptomi

Rezultati kliničnih študij RA-I in RA-II so prikazani v preglednici 3. V primerjavi s placebom so bili v obeh kliničnih študijah doseženi statistično pomembnejši odzivi ACR 20 in ACR 50 po 1 oziroma 2 tednih. Odzivi so se ohranili do 52. tedna (RA-I) in do 24. tedna (RA-II). Od 783 bolnikov, ki so bili na začetku randomizirano izbrani za aktivno zdravljenje v študiji RA-I, jih je 508 zaključilo 52-tedensko s placebom nadzorovano zdravljenje in vstopilo v odprt podaljšek študije. Od teh jih je 427 zaključilo 2-letno odprto sledilno študijo in bilo celotno izpostavljeno zdravlilu Cimzia 148 tednov. Opazovana ACR20 hitrost odziva je bila 91 %. Zmanjšanje (RA-I) glede na izhodiščno vrednosti v DAS28 (ESR) je bilo v primerjavi s placebom prav tako pomembno večje ($p < 0,001$) po 52 tednih (RA-I) oz. 24 tednih (RA-II) ter se je ohranjalo 2 leti v odprtem podaljšku študije RA-I.

Preglednica 3 Odziv ACR v kliničnih študijah RA-I in RA-II

Odziv	Študija RA-I Kombinacija z metotreksatom (24. in 52. teden)		Študija RA-II Kombinacija z metotreksatom (24. teden)	
	Placebo + MTX n = 199	Cimzia 200 mg + MTX vsak drugi teden n = 393	Placebo + MTX n = 127	Cimzia 200 mg + MTX vsak drugi teden n = 246
ACR 20 24. teden 52. teden	14% 13%	59%** 53%**	9% navedba smiselno ni potrebna	57%** navedba smiselno ni potrebna
ACR 50 24. teden 52. teden	8% 8%	37%** 38%**	3% navedba smiselno ni potrebna	33%** navedba smiselno ni potrebna
ACR 70 24. teden 52. teden	3% 4%	21%** 21%**	1% navedba smiselno ni potrebna	16%* navedba smiselno ni potrebna
Klinično pomemben odziv ^a	1%	13%**		

Cimzia v primerjavi s placebom: * $p \leq 0,01$, ** $p < 0,001$

^a Klinično pomemben odziv definiramo kot doseganje odziva ACR 70 ob vsakem ocenjevanju v neprekinjenem obdobju 6 mesecev.

p-vrednosti po Waldu so navedene za primerjavo zdravil ob uporabi logistične regresije s faktorji za zdravljenje in regijo.

Odziv v odstotkih na osnovi števila posameznikov, ki so prispevali podatke (n) za ta cilj in čas, ki se lahko razlikuje od N.

Preskušanje C-EARLY je izpolnilo svoje primarne in ključne sekundarne cilje. Ključni rezultati so predstavljeni v tabeli 4.

Preglednica 4 Preskušanje C-EARLY: Delež bolnikov s trajnejšo remisijo in trajnejšo manjšo aktivnostjo boleznii v 52. tednu

Odziv	Placebo+MTX n = 213	Cimzia 200 mg + MTX n = 655
Trajnejša remisija* (DAS28(ESR) < 2,6 po 40 tednih in 52 tednih)	15,0 %	28,9% **
Trajnejša manjša aktivnost boleznii (DAS28(ESR) ≤ 3,2 po 40 tednih in 52 tednih)	28,6 %	43,8% **

* Primarni cilj preskušanja C-EARLY (do 52. tedna)

Popolna analiza, imputacija manjkajočih podatkov za bolnike

**Cimzia+MTX v primerjavi s placebo + MTX: p<0.001

p vrednost je bila ocenjena z logistično regresijskim modelom s faktorji za zdravljenje, področje in čas od diagnoze RA v izhodiščni vrednosti (≤ 4 mesecev v primerjavi z > 4 mesecev)

Bolniki, ki so prejeli zdravilo Cimzia in MTX, so imeli večje zmanjšanje vrednosti DAS 28 (ESR) glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo in MTX, v obdobju od 2. tedna do 52. tedna (p < 0,001 pri vsakem obisku). Ocena remisije (DAS28(ESR) < 2,6), manjše aktivnosti boleznii (DAS28(ESR) ≤ 3,2), ACR50 in ACR70 ob obisku je pokazala, da je zdravljenje z zdravilom Cimzia in MTX vodilo do hitrejšega in večjega odziva kot zdravljenje s PBO in MTX. Ti rezultati so bili pridobljeni v 52 tednih zdravljenja bolnikov, ki se predhodno niso zdravili z DMARD.

Radiografski odziv

V okviru študije RA-I so radiografsko vrednotili strukturne poškodbe sklepov in jih izrazili kot spremembo mTSS in njenih komponent, ocene erozije in ocene zožitve sklepne špranje (JSN) po 52. tednu v primerjavi z izhodiščno vrednostjo. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cimzia, je bil po 24. oziroma 52. tednu obseg napredovanja bistveno manjši kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo (glejte preglednico 5). V skupini, ki je prejela placebo, pri 52 % bolnikov po 52 tednih ni bilo napredovanja (mTSS ≤ 0,0) v primerjavi z 69 % v skupini, ki je dobivala zdravilo Cimzia 200 mg.

Preglednica 5 Spremembe po 12 mesecih v študiji RA-I

	Placebo + MTX n = 199 Srednja vrednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX n = 393 Srednja vrednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Srednja razlika
mTSS			
52. teden	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Ocena erozije			
52. teden	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
Ocena JSN			
52. teden	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-vrednosti so bile < 0,001 za mTSS in oceno erozije ter ≤ 0,01 za oceno JSN. ANCOVA je bila prilagojena rangiranim spremembam glede na izhodiščno vrednost za vsako meritev, pri čemer sta bila regija in zdravilo faktorja, izhodiščna vrednost razvrstitve pa sopsremenljivka.

Od 783 bolnikov, ki so bili na začetku randomizirano izbrani za aktivno zdravljenje v študiji RA-I, jih je 508 zaključilo 52-tedensko s placebom nadzorovano zdravljenje in vstopilo v odprt podaljšek študije. Trajno zaviranje napredovanja strukturnih poškodb je bilo opaziti v subpopulaciji 449 bolnikov, ki so se vsaj 2 leti zdravili z zdravilom Cimzia (RA I in odprti podaljšek študije) in so ovrednotili rezultate v obdobju 2 let.

V C-EARLY je prišlo v 52. tednu (glejte preglednico 6) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cimzia in MTX, do zaviranja radiografske progresije v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo in MTX. V skupini, ki je v 52. tednu prejela placebo in MTX je bilo 49,7 % bolnikov brez radiografske progresije (spremembe v mTSS ≤ 0,5), v skupini, ki je prejela zdravilo Cimzia in MTX, je bilo 70,3 % bolnikov brez radiografske progresije.

Preglednica 6 Radiografske spremembe v 52. tednu pri preskušanju C-EARLY

	Placebo + MTX n = 163 Srednja vrednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX n = 528 Srednja vrednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Razlika*
mTSS 52. teden	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Ocena erozije 52. teden	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
Ocena JSN 52. teden	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Radiografski prikaz z linearno ekstrapolacijo.

* Hodges-Lehmann točka ocene razlike in 95 % asimptotski (Moses) interval zaupanja.

**Cimzia+MTX v primerjavi s placebo+MTX $p < 0.001$.

p vrednost je bila ocenjena iz modela ANCOVA s faktorji za zdravljenje, področje in čas od diagnoze RA v izhodiščni vrednosti (≤ 4 mesecev v primerjavi z > 4 mesecev) in izhodiščno vrednostjo kot kovariata.

Odziv v obliki fizične funkcije in z zdravstvenim stanjem povezani izidi

V študijah RA-I in RA-II je bilo v primerjavi s placebom od 1. tedna do konca študij opaziti pomembno izboljšanje fizične funkcije, ki so jo pri bolnikih, ki so dobivali zdravila Cimzia, ovrednotili z indeksom nezmožnosti na osnovi vprašalnika za oceno zdravstvenega stanja (Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)), ter utrujenosti po lestvici FAS. V obeh kliničnih študijah so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cimzia, na osnovi uporabe vprašalnika o splošnem zdravstvenem stanju SF-36 poročali o pomembnem izboljšanju rezultatov v vseh domenah. Izboljšanje fizične funkcije in HRQoL se je ohranilo 2 leti v odprtem podaljšku klinične študije RA-I. Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Cimzia, so v primerjavi s skupino, ki je dobivala placebo, poročali o statistično pomembnem izboljšanju rezultatov, ki so jih merili z vprašalnikom WPS (Work Productivity Survey).

V preskušanju C-EARLY so bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia in MTX poročali o značilnih izboljšanjih glede bolečine v 52. tednu v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in MTX, kar je bilo ocenjeno z oceno bolečine pri bolnikih z artritisom (PAAP - Patient Assessment of Arthritis Pain), - 48,5 v primerjavi z - 44,0 (srednja vrednost najmanjših kvadratov) ($p < 0,05$).

DoseFlex klinično preskušanje

Za zdravilo Cimzia so v primerjavi s placebom ocenjevali učinkovitost in varnost dveh režimov odmerjanja (200 mg vsaka 2 tedna in 400 mg vsake 4 tedne) v 18-tedenskem, odprtem, uvajalnem obdobju in v 16-tedenskem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju pri odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, diagnosticiranim v skladu z merili ACR, ki so se nezadostno odzvali na MTX.

Bolniki so prejeli polnilni odmerek zdravila Cimzia 400 mg na začetku zdravljenja, 2. in 4. teden, ki mu je sledilo 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna med začetnim odprtim obdobjem. Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje (dosegli ACR 20) v 16. tednu, so od 18. tedna naprej nadaljnih 16 tednov naključno prejeli 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna, 400 mg zdravila Cimzia vsake 4 tedne ali placebo v kombinaciji z MTX (celoten čas preskušanja: 34 tednov). Te 3 skupine so bile dobro uravnotežene glede kliničnega odziva po aktivnem začetnem uvajalnem obdobju (ACR 20: 83-84 % v 18. tednu).

Primarni cilj študije je bil odziv ACR 20 v 34. tednu. Rezultati 34. tedna so prikazani v Preglednici 7. Oba režima odmerjanja zdravila Cimzia sta v 34. tednu pokazala konstanten klinični odziv, ki je bil statistično značilen v primerjavi s placebom. ACR 20 je bil dosežen pri obeh odmerjanjih zdravila Cimzia, pri 200 mg vsaka 2 tedna kot tudi pri 400 mg vsake 4 tedne.

Preglednica 7 Odziv ACR v 34. tednu DoseFlex kliničnega preskušanja

Režim zdravljenja od 0. do 16. tedna	Cimzia 400 mg + MTX 0., 2. in 4. teden, nadaljevanje s Cimzia 200 mg + MTX vsaka 2 tedna		
	Placebo + MTX	Cimzia 200 mg + MTX vsaka 2 tedna	Cimzia 400 mg + MTX vsake 4 tedne
randomiziran, dvojno slep režim zdravljenja od 18. do 34. tedna	n = 69	n = 70	n = 69
ACR 20 p-vrednost*	45 % N/A	67 % 0,009	65 % 0,017
ACR 50 p-vrednost*	30 % N/A	50 % 0,020	52 % 0,010
ACR 70 p-vrednost*	16 % N/A	30 % 0,052	38 % 0,005

N/A: Navedba smiselno ni potrebna.

*Waldove p-vrednosti za zdravilo Cimzia 200 mg v primerjavi s placebom in za zdravilo Cimzia 400 mg v primerjavi s placebom so ocenjene z logistično regresijo s faktorji za zdravljenje

Aksialni spondiloartritis (podskupine z neradiografskim aksialnim spondiloartritisom in ankilozirajočim spondilitisom)

AS001

Učinkovitost in varnost zdravila Cimzia so ocenili v multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanim preskušanjem (AS001) pri 325 bolnikih, starih ≥ 18 let, s pojavom aktivnega aksialnega spondiloartritisa v zadnjih 3 mesecih, ki je bil določen po kriterijih ocene v spondiloartritičnem mednarodnem združenju (ASAS - Assessment of Spondyloarthritis International Society) za aksialni spondiloartritis. Celotna populacija z aksialnim spondiloartritisom, vključuje podpopulaciji z ali brez (neradiografski aksialni spondiloartritis [nr-axSpA]) radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis (AS) (znan tudi kot radiografski aksialni spondiloartritis). Bolniki so imeli aktivno bolezen določeno z Bathovim indeksom bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 , spinalno bolečino ≥ 4 , ocenjeno s številčno lestvico (NRS) z vrednostmi od 0 do 10 in zvišan CRP ali sakroiliitis, dokazan z magnetno resonanco (MRI). Bolniki prav tako niso prenašali ali so imeli neustrezen odziv na vsaj en NSAID. Celokupno je 16 % bolnikov že predhodno uporabljalo zaviralce TNF. Bolnike so zdravili s polnilnim odmerkom zdravila Cimzia 400 mg na začetku zdravljenja, po 2 in 4 tednih ali s placebom (v obeh krakih študije), kateremu je sledilo 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna ali 400 mg zdravila Cimzia vsake 4 tedne, ali s placebom. 87,7 % bolnikov je sočasno prejelo NSAID. Primarni cilj študije učinkovitosti je bil odziv ASAS20 v 12. tednu.

24-tedenskemu dvojno slepemu, s placebom nadzorovanim obdobju zdravljenja je sledilo 24-tedensko za odmerek slepo obdobje in 156-tedensko obdobje odprtega zdravljenja. Najdaljše trajanje študije je bilo 204 tednov. Vsi bolniki so v za odmerek slepem obdobju in v obdobju odprtega zdravljenja prejeli zdravilo Cimzia. 199 preiskovancev (61,2 % od naključno izbranih preiskovancev) je zaključilo študijo v 204. tednu.

Ključni rezultati glede učinkovitosti

V kliničnem preskušanju AS001 je v 12. tednu 58 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna in 64 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia 400 mg vsake 4 tedne, doseglo odziv ASAS20 v primerjavi z 38 % bolnikov, ki so prejeli placebo ($p < 0,01$). V celotni populaciji je bil delež odzivov ASAS20 klinično pomemben in značilno višji pri vsakem obisku od 1. tedna do 24. tedna ($p \leq 0,001$ pri vsakem obisku) v skupini, ki je prejela zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna in v skupini, ki je prejela zdravilo Cimzia 400 mg vsake 4 tedne, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. V 12. tednu in 24. tednu je bil delež bolnikov z odzivom ASAS40 večji v skupini, ki je prejela zdravilo Cimzia, kot v skupini, ki je prejela placebo.

Podobni rezultati so bili dobljeni pri podpopulaciji z ankilozirajočim spondilitisom in neradiografskim aksialnim spondiloartritisom. Pri ženskah so bili odzivi ASAS20 v primerjavi s placebom statistično značilno različni po 12. tednu.

V celotni populaciji in tudi v podpopulacijah je bilo izboljšanje ASAS 5/6, delna remisija in BASDAI-50 statistično značilno v 12. tednu in 24. tednu ter je trajalo vse do 48. tedna. Ključni rezultati glede učinkovitosti pri kliničnem preskušanju AS001 so prikazani v Preglednici 8.

Med bolniki, ki so ostali v študiji, je izboljšanje v vseh prej omenjenih ključnih rezultatih učinkovitosti trajalo do 204. tedna, tako pri celotni populaciji kot tudi v podpopulacijah.

Preglednica 8 Ključni rezultati glede učinkovitosti pri kliničnem preskušanju AS001_(delež bolnikov)

Parametri	ankilozirajoči spondilitis		neradiografski aksialni spondiloartritis		aksialni spondiloartritis celotna populacija	
	Placebo n = 57	Cimzia vsi režimi odmerjanja ^(a) n = 121	Placebo n = 50	Cimzia vsi režimi odmerjanja ^(a) n = 97	Placebo n = 107	Cimzia vsi režimi odmerjanja ^(a) n = 218
ASAS20^(b,c)						
12. teden	37 %	60 % *	40 %	61 % *	38 %	61 % **
24. teden	33 %	69 % **	24 %	68 % **	29 %	68 % **
ASAS40^(c,d)						
12. teden	19 %	45 % **	16 %	47 % **	18 %	46 % **
24. teden	16 %	53 % **	14 %	51 % **	15 %	52 % **
ASAS 5/6^(c,d)						
12. teden	9 %	42 % **	8 %	44 % **	8 %	43 % **
24. teden	5 %	40 % **	4 %	45 % **	5 %	42 % **
Delno izboljšanje^(c,d)						
12. teden	2 %	20 % **	6 %	29 % **	4 %	24 % **
24. teden	7 %	28 % **	10 %	33 % **	9 %	30 % **
BASDAI 50^(c,d)						
12. teden	11 %	41 % **	16 %	49 % **	13 %	45 % **
24. teden	16 %	49 % **	20 %	57 % **	18 %	52 % **

^(a) Cimzia vsi režimi odmerjanja = rezultati pri odmerjanju zdravila Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna po prejemanju polnilnega odmerka 400 mg na začetku zdravljenja, drugi in četrti teden ter rezultati pri odmerjanju zdravila Cimzia 400 mg vsake 4 tedne po prejemanju polnilnega odmerka na začetku zdravljenja, drugi in četrti teden

^(b) Rezultati iz naključnega vzorca

^(c) Waldove p-vrednosti so citirane za primerjavo zdravljenj. Pri tem je bila uporabljena logistična regresija s faktorji za zdravljenje in področje.

^(d) celotna analiza

NA = ni na voljo

*p≤0,05, zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom

**p<0,001, zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom

Spinalna mobilnost

Spinalna mobilnost je bila ocenjena v dvojno slepem, s placebom nadzorovanim obdobjem z BASMI v različnih časovnih točkah, in sicer na začetku zdravljenja, 12. teden in 24. teden. Klinično pomembne in statistično značilne spremembe pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, so se pokazale pri vsakem nadaljnjem obisku. Razlike v placebo skupini so bile večje pri nr-axSpA kot pri AS podpopulaciji, kar je lahko posledica manjših kroničnih strukturnih sprememb pri nr-axSpA bolnikih.

Izboljšanje BASMI linearnih rezultatov je bilo doseženo v 24. tednu in je trajalo do 204. tedna pri bolnikih, ki so ostali v študiji.

Odziv v obliki fizične funkcije in z zdravstvenim stanjem povezani izidi

V primerjavi s placebom so bolniki pri AS001 kliničnem preskušanju, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, poročali o značilnih izboljšanjih telesnih funkcij, ocenjeno z BASFI, in značilnih izboljšanjih bolečine, ocenjeno s številčno lestvico (NRS) za celotno in nočno bolečino v križu. Bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, so poročali o značilnih izboljšanjih glede utrujenosti, ocenjeno z BASDAI indeksom-parameter utrujenost, in značilnih izboljšanjih kakovosti življenja v povezavi z zdravjem, ocenjeno z indeksom QoL za ankilozirajoči spondilitis (ASQoL) in na podlagi ocene telesne in duševne komponente SF-36. Vse rezultate so primerjali s placebom. V primerjavi s placebom so bolniki z aksialnim spondiloartritisom, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, v študiji o produktivnosti pri delu poročali o značilnih izboljšanjih produktivnosti pri delu in v gospodinjstvu. Za bolnike, ki so ostali v študiji, je izboljšanje v vseh prej omenjenih rezultatih trajalo v veliki meri do 204. tedna.

Zaviranje vnetja z magnetno resonanco (MRI)

V podštudiji, ki je vključevala 153 bolnikov, so v 12. tednu z magnetno resonanco ocenjevali znake vnetja, izraženo kot sprememba od izhodišča po lestvici SPARCC (Kanadski raziskovalni konzorcij za spondiloartritis) za sakroiliakalne sklepe in po lestvici ASSpiMRI-a iz Berlinske modifikacijske metode za hrbtenico. Pomembno zmanjšanje znakov vnetja sakroiliakalnih sklepov in hrbtenice so opazili v 12. tednu pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia (skupina z vsemi odmerki), pri celotni populaciji z aksialnim spondiloartritisom in tudi v podpopulacijah z ankilozirajočim spondilitisom ter neradiografskim aksialnim spondiloartritisom. Med bolniki, ki so ostali v študiji, in so imeli tako osnovne vrednosti kot tudi vrednosti v 204. tednu, je inhibicija vnetnih znakov v sakroiliakalnih sklepih (n=72) in hrbtenici (n=82) trajala do 204. tedna pri celotni populaciji z aksialnim spondiloartritisom kot tudi pri podpopulacijah z AS in nr-axSpA.

C-OPTIMISE

Učinkovitost in varnost zmanjšanja odmerka in prekinitve zdravljenja pri bolnikih s trajnejšo remisijo so ocenili pri odraslih bolnikih (18-45 let) z zgodnjim aktivnim axSpA (trajanje simptomov manj kot 5 let), rezultatom ASDAS $\geq 2,1$ (in podobnimi vključitvenimi kriteriji kot v študiji AS001) in ki so imeli neustrezen odziv na vsaj 2 NSAID ali NSAID niso prenašali ali je bila njihova uporaba kontraindicirana. Bolniki so zajemali podpopulaciji AS in nr-axSpA populacije axSpA in so bili vključeni v odprto uvajalno 48-tedensko obdobje (del A), v katerem so prejeli 3 polnilne odmerke zdravila Cimzia 400 mg v 0., 2. in 4. tednu, kateremu je sledilo dajanje zdravila Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna od 6. do 46. tedna.

Bolniki, ki so dosegli trajnejšo remisijo (opredeljeno kot neaktivna bolezen [ASDAS $< 1,3$] v najmanj 12-tedenskem obdobju) in so bili v 48. tednu še vedno v remisiji, so bili randomizirani v del B in so 48 tednov prejeli zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna (N = 104), zdravilo Cimzia 200 mg vsake 4 tedne (zmanjšanje odmerka, N = 105) ali placebo (prekinitve zdravljenja, N = 104).

Primarna spremenljivka učinkovitosti je bil odstotek bolnikov, pri katerih v delu B bolezen ni izbruhnila.

Bolniki, pri katerih je v delu B bolezen izbruhnila, tj. ki so imeli ASDAS $\geq 2,1$ ob 2 zaporednih obiskih ali ASDAS $> 3,5$ ob katerem koli obisku v delu B, so vsaj 12 tednov prejeli izhodno zdravljenje z zdravilom Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna (s polnilnim odmerkom zdravila Cimzia 400 mg v 0., 2. in 4. tednu pri bolnikih, zdravljenih s placebom).

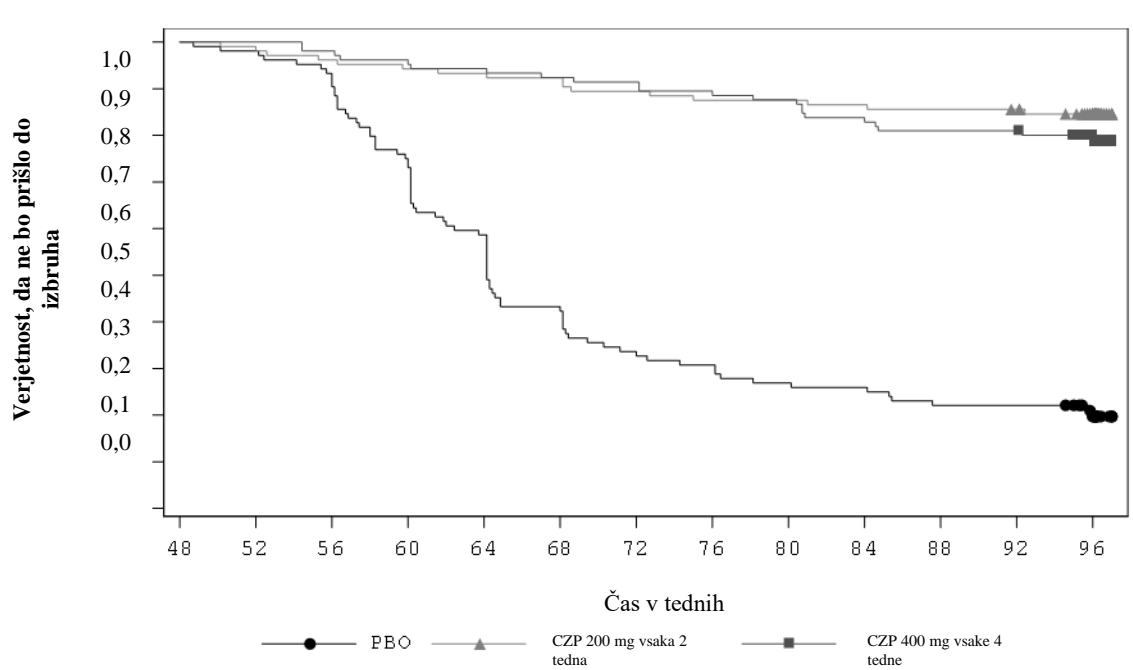
Klinični odziv

Odstotek bolnikov, ki so v 48. tednu v delu A dosegli trajnejšo remisijo, je bil 43,9 % za celotno populacijo axSpA in je bil podoben kot v podpopulacijah nr-axSpA (45,3 %) in AS (42,8 %).

Med bolniki, randomiziranimi v del B (N = 313), se pri statistično značilnem (p $< 0,001$; NRI) večjem deležu bolnikov ni pojavil izbruh bolezni pri nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna (83,7 %) ali zdravilom Cimzia 200 mg vsake 4 tedne (79,0 %) v primerjavi s prekinitvijo zdravljenja (20,2 %).

Razlika v času do izbruha med skupino zdravljenja s prekinitvijo in katero od skupin zdravljenja z zdravilom Cimzia je bila statistično značilna ($p < 0,001$ za vsako primerjavo) in klinično pomembna. V skupini s placebom so se izbruhi začeli približno 8 tednov po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Cimzia, večina izbruhov pa se je pojavila v 24 tednih od prekinitve zdravljenja (slika 1).

Slika 1 Kaplan-Meierjeva krivulja časa do izbruha



Uporabljena je bila imputacija za neodzivne (NRI, non responder imputation); rezultati so za randomizirani nabor

Opomba: čas do izbruha je bil opredeljen kot datum od randomizacije do datuma izbruha. Za sodelujoče v študiji, pri katerih ni prišlo do izbruha, je bil čas do izbruha cenzuriran na datum obiska v 96. tednu.

Kaplan-Meierjev prikaz je bil skrajšan na 97 tednov, ko je v študiji ostalo <5 % sodelujočih.

Rezultati za del B so predstavljeni v preglednici 9.

Preglednica 9 Vzdrževanje kliničnega odziva v delu B v 96. tednu

Opazovani dogodki	Placebo (prekinitvev zdravljenja) N = 104	CIMZIA 200 mg vsaka 2 tedna N = 104	CIMZIA 200 mg vsake 4 tedne N = 105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Izhodišče za del B (48. teden)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
96. teden	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Izhodišče za del B (48. teden)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
96. teden	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
Sprememba BASDAI od izhodišča dela B (48. teden), povprečje LS (SE)²			
96. teden	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*

Opazovani dogodki	Placebo (prekinitvev zdravljenja) N = 104	CIMZIA 200 mg vsaka 2 tedna N = 104	CIMZIA 200 mg vsake 4 tedne N = 105
Sprememba ASDAS od izhodišča dela B (48. teden), povprečje LS (SE)²			
96. teden	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Uporabljena je bila imputacija za neodzivne (NRI, non responder imputation); rezultati so za randomizirani nabor

² Uporabljen je bil mešani model s ponavljajočimi se meritvami (MMRM, mixed model with repeated measures); rezultati so za randomizirani nabor

ASDAS-MI = ocena aktivnosti bolezn ankilozirajočega spondilitisa, ki je pokazala pomemben napredek (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement); ASAS: ocena v spondiloartritičnem mednarodnem združenju; ASAS40 = ASAS40 % merila odziva; SE = standardna napaka;

Opomba: pomemben napredek ASDAS je opredeljen kot zmanjšanje od izhodišča $\geq 2,0$.

Opomba: izhodišče za del A je bilo uporabljeno kot referenca za opredelitev spremenljivk kliničnega izboljšanja ASDAS in spremenljivk ASAS

* Nominalno $p < 0,001$, CIMZIA v primerjavi s placebom

Zaviranje vnetja, vidno z magnetno resonanco (MRI)

V delu B so znake vnetja ocenili z MRI v 48. tednu in v 96. tednu in jih izrazili kot spremembo od izhodišča po lestvici SIJ SPARCC in ASspiMRI-a iz Berlinske modifikacijske metode. Bolniki, ki so imeli v 48. tednu trajnejšo remisijo, vnetja niso imeli ali je bilo majhno, pomembnega povečanja vnetja pa v 96. tednu niso opazili ne glede na skupino zdravljenja.

Ponovno zdravljenje bolnikov, pri katerih se je pojavil izbruh

V delu B je imelo 70 % (73/104) bolnikov, zdravljenih s placebom, 14 % (15/105) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Cimzia 200 mg vsake 4 tedne in 6,7 % (7/104) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna izbruh in so bili nato zdravljeni z zdravilom Cimzia 200 vsaka 2 tedna.

Vsi od 15 bolnikov, pri katerih se je izbruh pojavil v skupini, dodeljeni za zdravilo Cimzia 200 mg vsake 4 tedne, so dokončali 12-tedensko rešilno zdravljenje z zdravilom Cimzia in so imeli na voljo podatke ASDAS, od katerih jih je 12 (80 %) imelo nizko aktivno ali neaktivno bolezen po ASDAS (tj. vsi ASDAS $< 2,1$) po 12. tednih ponovne uvedbe odprtega zdravljenja.

Od 73 bolnikov, pri katerih je prišlo do izbruha v skupini, dodeljeni prekinitvi zdravljenja, jih je 71 dokončalo 12-tedensko rešilno zdravljenje z zdravilom Cimzia in so imeli na voljo podatke ASDAS, od katerih jih je 64 (90 %) imelo nizko aktivno ali neaktivno bolezen po ASDAS (tj. vsi ASDAS $< 2,1$) po 12. tednih ponovne uvedbe odprtega zdravljenja.

Na podlagi rezultatov iz študije C-OPTIMISE se lahko po enoletnem zdravljenju z zdravilom Cimzia pri bolnikih s trajnejšo remisijo razmisli o zmanjšanem vzdrževalnem odmerku (glejte poglavje 4.2). Prekinitvev zdravljenja z zdravilom Cimzia je povezana z večjim tveganjem za izbruh.

Neradiografski aksialni spondiloarthritis (nr-axSpA)

Učinkovitost in varnost zdravila Cimzia sta bili ocenjeni v 52-tedenski multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (AS0006) pri 317 bolnikih, starih ≥ 18 let, s pojavom aksialnega spondiloartritisa, nastalega v odrasli dobi, in bolečinami v križu vsaj 12 mesecev. Bolniki so morali izpolnjevati kriterije ASAS za nr-axSpA (niso vključevali družinske anamneze in dobrega odziva na NSAID) in so imeli objektivne znake vnetja z zvišano koncentracijo C-reaktivnega proteina (CRP) nad zgornjo mejo normalne vrednosti in/ali sakroilitis, dokazan z magnetno resonanco (MRI), kar kaže na vnetno bolezen [pozitivni CRP ($> \text{ULN}$) in/ali pozitivna MRI], vendar brez trdnega radiografskega dokaza za strukturne poškodbe v sakroilikalnih sklepih. Bolniki so imeli aktivno bolezen po indeksu BASDAI ≥ 4 in bolečino v križu ≥ 4 , ocenjeno s številčno lestvico (NRS) z

vrednostmi od 0 do 10. Bolniki prav tako niso prenašali ali so imeli neustrezen odziv na vsaj dve zdravili NSAID. Bolnike so zdravili s placebom ali s polnilnim odmerkom 400 mg zdravila Cimzia na začetku zdravljenja, 2. in 4. teden, čemur je sledilo 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna. Uporaba in prilagoditev odmerka zdravil za standardno oskrbo (npr. zdravila NSAID, DMARD, kortikosteroidi, analgetiki) je bila dovoljena kadarkoli. Primarna spremenljivka učinkovitosti je bila ocena aktivnosti bolezni ankilozirajočega spondilitisa, ki je pokazala pomemben napredek (ASDAS-MI) v 52. tednu. Odziv ASDAS-MI je bil opredeljen kot zmanjšanje ASDAS (izboljšanje) $\geq 2,0$ glede na izhodiščno vrednost ali kot doseganje najnižje možne ocene. ASAS 40 je bil opredeljen kot sekundarni cilj.

Na začetku študije je imelo 37 % in 41 % bolnikov zelo aktivno bolezen (ASDAS $\geq 2,1$, $\leq 3,5$) in 62 % ter 58 % bolnikov izjemno aktivno bolezen (ASDAS $> 3,5$) ločeno v skupini, ki je prejela zdravilo Cimzia, in skupini, ki je prejela placebo.

Klinični odziv

Študija AS0006, ki je bila izvedena pri osebah brez radiografskih znakov vnetja v sakroiliakalnih sklepih, je potrdila učinek, ki je bil predhodno dokazan v tej podskupini v študiji AS001.

V 52. tednu je statistično pomemben večji delež bolnikov, zdravljenih z zdravilom Cimzia, dosegel odziv ASDAS-MI v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Bolniki, ki so prejeli zdravilo Cimzia, so v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, izkazali tudi izboljšanja pri več komponentah aktivnosti bolezni aksialnega spondiloartritisa, vključno s CRP. V 12. in 52. tednu so bili odzivi ASAS 40 bistveno večji kot pri placebu. Ključni izsledki so predstavljeni v Preglednici 10.

Preglednica 10 Odzivi ASDAS-MI in ASAS 40 v AS0006 (odstotek bolnikov)

Parametri	Placebo n = 158	Cimzia^a 200 mg vsaka 2 tedna n = 159
ASDAS-MI 52. teden	7 %	47 %*
ASAS 40 12. teden	11 %	48 %*
52. teden	16 %	57 %*

^a Odmerjanje zdravila Cimzia vsaka 2 tedna po prejemanju polnilnega odmerka 400 mg na začetku zdravljenja, 2. in 4. teden.

* $p < 0,001$

Vsi odstotki odražajo delež bolnikov, ki so se odzvali na kompletno analizo.

V 52. tednu je bil delež bolnikov, ki so dosegli neaktivno bolezen po kriteriju ASDAS (ASDAS $< 1,3$), 36,4 % v skupini, ki je prejela zdravilo Cimzia, v primerjavi z 11,8 % za skupino, ki je prejela placebo.

V 52. tednu so bolniki, zdravljeni z zdravilom Cimzia, pokazali klinično pomembno izboljšanje MASES v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (sprememba povprečne razlike od začetne vrednosti je znašala -2,4 pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Cimzia in -0,2 pri bolnikih, ki so prejeli placebo).

Psoriatični artritis

Učinkovitost in varnost zdravila Cimzia so ocenili v multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju (PsA001) pri 409 bolnikih, starih ≥ 18 let, s pojavom aktivnega psoriatičnega artritisa v zadnjih 6 mesecih, ki je bil določen po kriterijih ocene za psoriatični artritis (CASPAR). Bolniki so imeli ≥ 3 otekle in boleče sklepe ter zvišane reaktante akutne faze. Bolniki so imeli tudi aktivne psoriatične lezije na koži ali dokumentirano psoriaro v anamnezi in

se niso odzvali na zdravljenje z 1 ali več DMARD. Predhodno zdravljenje z zaviralci TNF je bilo dovoljeno in 20 % bolnikov je bilo predhodno zdravljenih z zaviralci TNF. Bolniki so prejeli polnilni odmerek 400 mg zdravila Cimzia na začetku zdravljenja, 2. in 4. teden (v obeh krakih študije) ali placebo, kateremu je sledilo 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna ali 400 mg vsake 4 tedne ali placebo vsaka 2 tedna. 72,6 % bolnikov je sočasno prejelo NSAID in 70,2 % konvencionalne DMARD. Dva primarna cilja študije sta bila odstotki bolnikov, ki so imeli odziv ACR 20 v 12. tednu, in sprememba od začetnega stanja v modificirani celotni Sharpovi oceni (mTSS) v 24. tednu. Učinkovitost in varnost zdravila Cimzia nista bili posebej analizirani pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, pri katerih so bili prevladujoči simptomi sakroiliitis ali aksialni spondiloartritis. 24-tedenskemu dvojno slepemu, s placebom nadzorovanemu obdobju zdravljenja je sledilo 24-tedensko za odmerke slepo obdobje in 168-tedensko obdobje odprtega zdravljenja. Najdaljše trajanje študije je bilo 216 tednov. Vsi bolniki so v za odmerke slepemu obdobju in v obdobju odprtega zdravljenja prejeli zdravilo Cimzia. 264 preiskovancev (64,5 %) je zaključilo študijo v 216. tednu.

Odziv ACR

Bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, so imeli statistično značilno višji odziv ACR 20 v 12. tednu in 24. tednu v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo ($p < 0,001$). Delež odzivov ACR 20 je bil klinično pomemben pri vsakem obisku od začetka zdravljenja do 24. tedna (nominalni $p \leq 0,001$ pri vsakem obisku) pri skupini, ki je prejela 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna, in skupini, ki je prejela 400 mg zdravila Cimzia vsake 4 tedne, v primerjavi s placebom. Bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, so imeli značilno izboljšanje v odzivu ACR 50 in odzivu ACR 70.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia (nominalna p -vrednost $p < 0,01$), so v 12. tednu in 24. tednu opazili izboljšanje v parametrih periferne aktivnosti pri psoriatičnem artritisu (npr. število oteklih sklepov, število bolečih/občutljivih sklepov, daktilitis in entezitis).

Ključni rezultati glede učinkovitosti pri kliničnem preskušanju PsA001 so prikazani v Preglednici 11.

Preglednica 11 Ključni rezultati glede učinkovitosti pri kliničnem preskušanju PsA001 (delež bolnikov)

Odziv	Placebo n = 136	Cimzia ^(a) 200 mg Q2W n = 138	Cimzia ^(b) 400 mg Q4W n = 135
ACR20			
12. teden	24 %	58 % **	52 % **
24. teden	24 %	64 % **	56 % **
ACR50			
12. teden	11 %	36 % **	33 % **
24. teden	13 %	44 % **	40 % **
ACR70			
12. teden	3 %	25 % **	13 % *
24. teden	4 %	28 % **	24 % **
Response	Placebo n = 86	Cimzia^(a) 200 mg Q2W n = 90	Cimzia^(b) 400 mg Q4W n = 76
PASI 75^(c)			
12. teden	14 %	47 % ***	47 % ***
24. teden	15 %	62 % ***	61 % ***
48. teden	N/A	67 %	62 %

(a) Odmerjanje zdravila Cimzia vsaka 2 tedna po prejemanju polnilnega odmerka 400 mg na začetku zdravljenja, drugi in četrti teden

(b) Odmerjanje zdravila Cimzia vsake 4 tedne po prejemanju polnilnega odmerka 400 mg na začetku zdravljenja, drugi in četrti teden

(c) Bolniki, ki so imeli v izhodišču najmanj 3 % telesne površine prizadete s psoriazio

* $p < 0,01$, zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom

** $p < 0,001$, zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom

*** $p < 0,001$ (nominalno), zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom

Rezultati so iz naključnega niza. Razlika med zdravljenima: zdravilo Cimzia 200 mg-placebo, zdravilo Cimzia 400 mg-placebo (in ustreza 95 % CI in p-vrednosti) je ocenjena z uporabo standardnega dvostranskega asimptotskega Waldovega testa.

Za bolnike, ki so zapustili zdravljenje ali so njihovi podatki pomanjkljivi, uporabljamo metodo imputacije manjkajočih podatkov (NRI – Non-responder Imputation).

Med 273 bolniki, ki so na začetku randomizirano prejeli 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna ali 400 mg zdravila Cimzia vsake 4 tedne, jih je bilo 237 (86,8 %) v 48. tednu še vedno na isti terapiji. Od 138 bolnikov, ki je randomizirano prejelo 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna, jih je v 48. tednu 92 imelo odziv ACR 20, 68 odziv ACR 50 in 48 odziv ACR 70. Od 135 bolnikov, ki so randomizirano prejeli 400 mg zdravila Cimzia 4 tedne, je 89 bolnikov imelo odziv ACR 20, 62 odziv ACR 50 in 41 odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji, so odzivi ACR 20, ACR 50 in ACR 70 trajali do 216. tedna. Tako je bilo tudi z ostalimi parametri periferne aktivnosti (npr. število oteklih sklepov, število bolečih/občutljivih sklepov, daktilitis in entezitis).

Radiografski odziv

V PsA001 kliničnem preskušanju so radiografsko ocenili zaviranje napredovanja strukturnih poškodb, izraženo kot razliko v modificirani celotni Sharpovi oceni (mTSS - modified total Sharp score) in njenih komponent, oceno erozije (ES - erosion score) in oceno zožitve sklepne špranje (JSN - joint space narrowing score) v 24. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi. Ocena mTSS je bila spremenjena za psoriatični artritis z dodatkom distalnih interfalangealnih sklepov rok. Zdravljenje z zdravilom Cimzia je v primerjavi s placebom v 24. tednu zaviralo radiografsko potrjeno napredovanje bolezni, kar je bilo izmerjeno kot sprememba glede na izhodišče pri celotni oceni mTSS (srednja vrednost ocene LS [\pm SE] je bila 0,28 [\pm 0,07] v placebo skupini v primerjavi z 0,06 [\pm 0,06] pri vseh skupinah, ki so se zdravile z zdravilom Cimzia; $p=0.007$). Radiografsko potrjeno zaviranje napredovanja bolezni se je z zdravljenjem z zdravilom Cimzia ohranilo do 48. tedna v podskupini bolnikov z večjim tveganjem za radiografsko potrjeno napredovanje bolezni (bolniki z izhodiščno vrednostjo pri oceni mTSS > 6). Pri bolnikih, ki so ostali v študiji, je radiografsko ocenjeno zaviranje trajalo do 216. tedna.

Odziv v obliki fizične funkcije in z zdravstvenim stanjem povezani izidi

V kliničnem preskušanju PsA001 so v primerjavi s placebom bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, poročali o značilnih izboljšanjih telesnih funkcij, ocenjeno z indeksom nezmožnosti na osnovi vprašalnika za oceno zdravstvenega stanja (HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire – Disability Index), značilnih izboljšanjih bolečine, ocenjeno s PAAP, in značilnih izboljšanjih glede utrujenosti, določeno z lestvico za ocenjevanje utrujenosti (FAS - Fatigue Assessment Scale). V primerjavi s placebom so bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, poročali o značilnih izboljšanjih kakovosti življenja v povezavi z zdravjem, ocenjeno z indeksom QOL za psoriatični artritis (PsAQoL) in na podlagi ocene telesne in duševne komponente SF-36. Poročali so tudi o značilnih izboljšanjih produktivnosti pri delu in v gospodinjstvu, ocenjeno z študijo o produktivnosti pri delu. Izboljšanje v vseh prej omenjenih izidih je trajalo do 216. tedna.

Psoriza v plakih

Varnost in učinkovitost zdravila Cimzia so ocenili v dveh s placebom nadzorovanih študijah (CIMPASI-1 in CIMPASI-2) in eni s placebom in učinkovino nadzorovani študiji (CIMPACT), pri bolnikih ≥ 18 let z zmerno do hudo, vsaj 6-mesečno kronično psoriazio v plakih. Bolniki so imeli rezultat indeksa površine in izrazitosti psorize (PASI-Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 12 , vpletenost telesne površine (BSA-body surface area) ≥ 10 %, zdravnikovo splošno oceno (PGA-Physician Global Assessment) ≥ 3 , in so bili kandidati za sistemsko zdravljenje in/ali fototerapijo

in/ali kemofototerapijo. Bolniki, ki so bili 'primarno' neodzivni za vsako predhodno biološko zdravljenje (opredeljeno kot brez odziva v prvih 12 tednih zdravljenja), so bili iz študij faze III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 in CIMPACT) izključeni. Varnost in učinkovitost zdravila Cimzia so ocenili v primerjavi z etanerceptom v študiji CIMPACT.

V študijah CIMPASI-1 in CIMPASI-2 sta bila sočasna opazovana dogodka učinkovitosti delež bolnikov, ki so v 16. tednu dosegli PASI 75 in PGA "brez" ali "skoraj brez" (z zmanjšanjem od izhodišča za vsaj 2 točki). V študiji CIMPACT je bil primarni opazovani dogodek učinkovitosti delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli PASI 75. PASI 75 in PGA v 16. tednu sta bila ključna sekundarna opazovana dogodka. PASI 90 v 16. tednu je bil ključen sekundarni opazovani dogodek v vseh 3 študijah.

V študiji CIMPASI-1 so ocenili 234 bolnikov in v študiji CIMPASI-2 227 bolnikov. V obeh študijah so bolnike randomizirali za prejetje placeba ali zdravila Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna (po polnilnem odmerku zdravila Cimzia 400 mg na začetku zdravljenja, v 2. in 4. tednu) ali zdravila Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna. V 16. tednu so bolniki, randomizirani za zdravilo Cimzia, ki so dosegli odziv PASI 50, nadaljevali s prejetjem zdravila Cimzia do 48. tedna z enakim randomiziranim odmerkom. Bolniki, ki so bili prvotno randomizirani za placebo, in so v 16. tednu dosegli odziv PASI 50, ne pa tudi PASI 75, so prejeli zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna (s polnilnim odmerkom zdravila Cimzia 400 mg v 16., 18. in 20. tednu). Bolniki z neustreznim odgovorom v 16. tednu (osebe, neodzivne pri PASI 50), so bili primerni za prejetje zdravila Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna največ 128 tednov na odprti način.

V študiji CIMPACT so ocenili 559 bolnikov. Bolniki so bili randomizirani za prejetje placeba ali zdravila Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna (po polnilnem odmerku zdravila Cimzia 400 mg na začetku zdravljenja, v drugem in četrtem tednu), ali zdravila Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna do 16 tednov, ali etanercepta 50 mg dvakrat na teden do 12 tednov. Bolniki, prvotno randomizirani za prejetje zdravila Cimzia, ki so v 16. tednu dosegli odziv PASI 75, so bili ponovno randomizirani na podlagi njihovega izvirnega režima odmerjanja. Bolniki, ki so prejeli zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna, so bili ponovno randomizirani za zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna, zdravilo Cimzia 400 mg vsake 4 tedne ali placebo. Bolniki, ki so prejeli zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna, so bili ponovno randomizirani za zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna, zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna ali placebo. Bolniki so bili ocenjeni na dvojno slepi, s placebom nadzorovan način, do konca 48. tedna. Vse osebe, ki v 16. tednu niso dosegle odziva PASI 75, so vstopile v izhodni krak in so prejemale zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna največ 128 tednov na odprti način.

V vseh treh študijah je 48-tedenskemu za odmerek slepemu obdobju spremljanja sledilo 96-tedensko obdobje odprtega zdravljenja za bolnike, ki so imeli v 48. tednu odziv PASI 50. Vsi ti bolniki, vključno s tistimi, ki so prejeli zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna, so začeli z obdobjem odprtega zdravljenja z zdravilom Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna.

Bolniki so bili pretežno moški (64 %) in belci (94 %), s povprečno starostjo 45,7 let (18 do 80 let); med njimi je bilo 7,2 % starih ≥ 65 let. Med 850 bolniki, ki so bili v teh s placebom nadzorovanih študijah randomizirani za prejetje placeba ali zdravila Cimzia, 29 % bolnikov predhodno še ni bilo zdravljenih s sistemsko terapijo za zdravljenje psoriaze. 47 % jih je predhodno prejelo fototerapijo ali kemofototerapijo in 30 % je predhodno prejelo biološka zdravila za zdravljenje psoriaze. Med 850 bolniki jih je 14 % prejelo vsaj enega antagonista TNF, 13 % jih je prejelo proti-IL-17 in 5 % jih je prejelo proti-IL 12/23. Osemnajst odstotkov bolnikov je ob izhodišču poročalo o psoriatičnem artritisu v anamnezi. Povprečni rezultat PASI ob izhodišču je bil 20 in je bil v razponu od 12 do 69. Rezultat PGA ob izhodišču je bil v razponu od zmernega (70 %) do hudega (30 %). Povprečni BSA ob izhodišču je bil 25 % in je bil v razponu od 10 % do 96 %.

Kliničnih odziv v 16. in 48. tednu

Ključni rezultati študij CIMPASI-1 in CIMPASI-2 so predstavljeni v Preglednici 12.

Preglednica 12: Klinični odziv v študijah CIMPASI-1 in CIMPASI-2 v 16. tednu in 48. tednu

	16. teden			48. teden	
CIMPASI-1					
	Placebo n = 51	Cimzia 200 mg vsak drugi teden ^{a)} n = 106	Cimzia 400 mg vsak drugi teden n = 88	Cimzia 200 mg vsak drugi teden n = 95	Cimzia 400 mg vsak drugi teden n = 88
Ocena PGA brez ali skoraj čisto brez ^{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 vsak drugi teden ^{a)} n = 91	Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna n = 87	Cimzia 200 mg vsak drugi teden n = 91	Cimzia 400 mg vsak drugi teden n = 87
Ocena PGA brez ali skoraj čisto brez ^{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)} Zdravilo Cimzia 200 mg, uporabljeno vsaka 2 tedna po polnilnem odmerku 400 mg na začetku zdravljenja, v 2., 4. tednu.

^{b)} Lestvica kategorije PGA 5. Uspeh zdravljenja "brez" (0) ali "skoraj brez" (1) je predstavljala odsotnost znakov psoriaze ali normalne do rožnato obarvane lezije, odsotnost odebeljenosti plaka in odsotnost ali minimalno fokalno luščenje.

* Zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom: $p < 0,0001$.

Stopnje odziva in vrednosti p za PASI in PGA so bile ocenjene na podlagi modela logistične regresije, kjer so bili manjkajoči podatki vstavljeni z multiplo imputacijo na podlagi metode MCMC. Osebe, ki so se prešle v izhodno skupino ali so prenehale sodelovati (zaradi nedoseganja odziva PASI 50) so bile obravnavane kot neodzivne osebe v 48. tednu.

Rezultati so iz randomiziranega niza.

Ključni rezultati preskušanja CIMPACT so predstavljeni v Preglednici 13.

Preglednica 13: Klinični odziv v študiji CIMPACT v 12. in 16. tednu

	12. teden				16. teden		
	Placebo n = 57	Cimzia 200 mg vsak drugi teden ^{a)} n = 165	Cimzia 400 mg vsak drugi teden n = 167	Etanercept 50 mg dvakrat na teden n = 170	Placebo n = 57	Cimzia 200 mg vsak drugi teden n = 165	Cimzia 400 mg vsak drugi teden 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 %*
Ocena PGA brez ali skoraj čisto brez ^{b)}	1,9 %	39,8 %**	50,3 %*	39,2 %	3,4 %	48,3 %*	58,4 %*

^{a)} Zdravilo Cimzia 200 mg, uporabljeno vsaka 2 tedna po polnilnem odmerku 400 mg na začetku zdravljenja, v 2., 4. tednu.

^{b)} Lestvica kategorije PGA 5. Uspeh zdravljenja "brez" (0) ali "skoraj brez" (1) je predstavljala odsotnost znakov psoriaze ali normalne do rožnato obarvane lezije, odsotnost odebeljenosti plaka in odsotnost ali minimalno fokalno luščenje.

* Zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom: $p < 0,0001$.

§ Zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna v primerjavi z etanerceptom 50 mg dvakrat na teden se je izkazalo za neinferiorno (non-inferiority) (razlika med etanerceptom in zdravilom Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna je bila 8,0 %, 95 % IZ -2,9, 18,9, na podlagi predhodno opredeljene meje neinferiornosti 10 %).

§§ Zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna v primerjavi z etanerceptom 50 mg dvakrat na teden se je izkazalo za superiorno ($p < 0.05$).

** Zdravilo Cimzia v primerjavi s placebo, $p < 0,001$. Stopnje odziva in vrednosti p na podlagi logističnega regresijskega modela.

Manjkajoči podatki so bili vstavljeni z multiplo imputacijo na podlagi metode MCMC. Rezultati so iz randomiziranega niza.

V vseh 3 študijah je bila stopnja odziva PASI 75 od 4. tedna naprej značilno večja za zdravilo Cimzia v primerjavi s placebo.

Oba odmerka zdravila Cimzia sta pokazala učinkovitost v primerjavi s placebo, ne glede na starost, spol, telesno maso, indeks telesne mase, trajanje psoriaze, predhodno zdravljenje s sistemskimi zdravili in predhodno zdravljenje z biološkimi zdravili.

Vzdrževanje odziva

V integrirani analizi študije CIMPASI-1 in CIMPASI-2, so bile med bolniki, ki so imeli v 16. tednu odziv PASI 75, in so prejeli zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna ($n = 134$ od 175 randomiziranih oseb) ali zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna ($n = 132$ od 186 randomiziranih oseb), stopnje vzdrževanja odziva v 48. tednu 98,0 % oz. 87,5 %. Med bolniki, ki so bili v 16. tednu brez ali skoraj brez PGA, in so prejeli zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna ($n = 103$ od 175) ali zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna ($n = 95$ od 186), je bila stopnja vzdrževanja odziva v 48. tednu 85,9 % oz. 84,3 %.

Po dodatnih 96 tednih odprtega zdravljenja (144. teden) je bilo ocenjeno vzdrževanje odziva. 21 % vseh preiskovancev, ki so bili randomizirani za zdravilo, je izpadlih iz nadaljnega spremljanja še pred 144. tednom. Približno 27 % preiskovancev, ki so zaključili študijo in so med 48. in 144. tednom začeli z odprtim zdravljenjem z zdravilom Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna, so odmerek zdravila Cimzia povečali na 400 mg vsaka 2 tedna za vzdrževanje odziva. V analizi, v kateri so bili vsi bolniki z neuspešnim zdravljenjem obravnavani kot neodzivne osebe, je bila med bolniki, ki so prejeli zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna za zadevni cilj študije, po dodatnih 96 tednih odprtega zdravljenja stopnja vzdrževanja odziva 84,5 % za bolnike, ki so imeli v 16. tednu odziv PASI 75, in 78,4 % za bolnike, ki so bili brez ali skoraj brez PGA. Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna zdravljenja in ki so vstopili v obdobje odprtega zdravljenja z zdravilom Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna, je bila stopnja vzdrževanja odziva 84,7 % za bolnike, ki so imeli v 16. tednu odziv PASI 75, in 73,1 % za bolnike, ki so bili brez ali skoraj brez PGA.

Te stopnje odziva so temeljile na modelu logistične regresije, kjer so bili manjkajoči podatki vstavljeni za 48 ali 144 tednov z multiplo imputacijo (metoda MCMC) v kombinaciji z NRI za neuspešna zdravljenja.

V študiji CIMPACT je bil med odzivnimi osebami PASI 75 v 16. tednu, ki so prejemale zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna in so bile ponovno randomizirane za zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna, zdravilo 200 mg vsaka 2 tedna ali placebo, večji odstotek odzivnih oseb PASI 75 v 48. tednu v skupinah z zdravilom Cimzia v primerjavi s placebo (98,0 %; 80,0 % oz. 36,0 %). Tudi med odzivnimi osebami PASI 75 v 16. tednu, ki so prejemale zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna in so bile ponovno randomizirane za zdravilo Cimzia 400 mg vsake 4 tedne, zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna ali placebo, je bil večji odstotek odzivnih oseb PASI 75 v 48. tednu v skupini z zdravilom Cimzia v primerjavi s placebo (88,6 %; 79,5 % oz. 45,5 %). Za neodzivne osebe so bili manjkajoči podatki vstavljeni.

Kakovost življenja / izidi po navedbi bolnikov

Statistično značilna izboljšanja od izhodišča do 16. tedna so se v primerjavi s placebo (CIMPASI-1 in CIMPASI-2) izkazala v dermatološkem indeksu kakovosti življenja (DLQI – Dermatology Life

Quality Index). Povprečna znižanja (izboljšave) indeksa DLQI v 16. tednu od izhodišča so bila od -8,9 do -11,1 z zdravilom Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna, od -9,6 do -10,0 z zdravilom Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna v primerjavi z -2,9 do -3,3 za placebo.

Poleg tega je bilo v 16. tednu zdravljenje z zdravilom Cimzia povezano z večjim deležem bolnikov, ki so dosegli rezultat DLQI 0 ali 1 (zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna, 45,5 % oz. 50,6 %; zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna, 47,4 % oz. 46,2 %, v primerjavi s placebom, 5,9 % oz. 8,2 %).

Izboljšanja indeksa DLQI so se ohranila ali nekoliko znižala v 144. tednu.

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Cimzia, so v primerjavi s placebom poročali o večjih izboljšanjih, izmerjeno z bolnišnično lestvico tesnobe in depresije HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale).

Imunogenost

Spodnji podatki kažejo odstotek bolnikov, katerih rezultati so bili obravnavani kot pozitivni za protitelesa proti certolizumab pegolu v testu ELISA in kasneje z občutljivejšo metodo, in so močno odvisni od občutljivosti in specifičnosti testa. Opažena incidenca pozitivnosti na protitelesa (vključno z nevtralizirajočimi protitelesi) v testu je močno odvisna od več dejavnikov, vključno z občutljivostjo in specifičnostjo testa, metodologijo testa, ravnanjem z vzorci, časom odvzema vzorcev, sočasno uporabljenimi zdravili in osnovno boleznijo. Zaradi tega je primerjava incidence protiteles proti certolizumab pegolu v študijah, opisanih spodaj, z incidenco protiteles v drugih študijah ali za druga zdravila lahko zavajajoča.

Revmatoidni artritis

V s placebom nadzorovanih preskušanjih pri revmatoidnem artritisu je bil skupen odstotek bolnikov, pri katerih so bila vsaj ob eni priložnosti prisotna protitelesa, 9,6 %. Pri približno eni tretjini bolnikov s prisotnimi protitelesi so imela le-ta nevtralizirajoči učinek *in vitro*. Bolniki, ki so se sočasno zdravili tudi z imunosupresivi (MTX), so imeli manjšo hitrost nastanka protiteles kot bolniki, ki se na začetku niso zdravili z imunosupresivi. Nastanek protiteles je bil povezan z znižano koncentracijo zdravila v plazmi, pri nekaterih bolnikih pa je imel za posledico zmanjšano učinkovitost.

V dveh dolgoročnih (do 5 let izpostavljenosti) odprtih študijah je bil procent vseh bolnikov s protitelesi proti zdravilu Cimzia, ki so jih izmerili vsaj enkrat, 13 % (8,4 % vseh bolnikov je imelo prehodno tvorbo protiteles in 4,7 % jih je imelo trajno tvorbo protiteles proti zdravilu Cimzia). Skupni odstotek bolnikov, ki so bili pozitivni na protitelesa in se jim je trajno zmanjševala koncentracija učinkovine v plazmi, je bil ocenjen na 9,1 %. Podobno kot pri s placebom nadzorovanih študijah so bili pozitivni rezultati na protitelesa povezani z zmanjšano učinkovitostjo pri nekaterih bolnikih.

Farmakodinamski model, oblikovan na osnovi rezultatov študije faze III, predvideva, da se pri približno 15 % bolnikov v 6 mesecih ob priporočenem režimu odmerjanja (200 mg enkrat na dva tedna po udarnem odmerku) brez sočasnega zdravljenja z MTX razvijejo protitelesa. To število se zmanjšuje s povečanjem odmerkov sočasno apliciranega MTX. Ti podatki se v razumni meri skladajo z dobljenimi podatki.

Psoriatični artritis

Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom je bil v fazi III s placebom nadzorovanega preskušanja celotni delež bolnikov s protitelesi proti zdravilu Cimzia, ki so bila detektirana vsaj enkrat do 24. tedna, 11,7 %.

Nastanek protiteles je bil povezan z znižano koncentracijo učinkovine v plazmi.

Tekom študije (do 4 let izpostavljenosti) je bil celotni delež bolnikov, pri katerih so odkrili protitelesa proti zdravilu Cimzia vsaj v enem primeru, 17,3 % (8,7 % je imelo prehodni nastanek protiteles in dodatnih 8,7 % je imelo vztrajno nastajanje protiteles proti zdravilu Cimzia). Celotni delež bolnikov, ki so bili pozitivni za protitelesa z vztrajnim zmanjšanjem plazemske koncentracije učinkovine, je bil ocenjen na 11,5 %.

Psoriaza v plakih

V s placebom in učinkovino nadzorovanih študijah faze III je bil odstotek bolnikov, ki so bili pozitivni za protitelesa proti zdravilu Cimzia ob vsaj eni priložnosti med zdravljenjem do 48. tedna, 8,3 % (22/265) za zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna in 19,2 % (54/281) za zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna. V študiji CIMPASI-1 in CIMPASI-2 je bilo šestdeset bolnikov pozitivnih na protitelesa, med njimi je bilo pri 27 možno oceniti nevtralizirajoča protitelesa in so imeli pozitiven rezultat testa. Prvi pojav pozitivnosti na protitelesa v obdobju odprtega zdravljenja so opazili pri 2,8 % (19/668) bolnikov. Pozitivnost na protitelesa je bila povezana z nižanimi koncentracijami zdravila v plazmi in pri nekaterih bolnikih z zmanjšano učinkovitostjo.

Aksialni spondiloartritis

AS001

Pri bolnikih z aksialnim spondiloartritisom (podskupine z ankilozirajočim spondilitisom in neradiografskim aksialnim spondiloartritisom) je bil v fazi III s placebom nadzorovanega preskušanja AS001 celotni delež bolnikov s protitelesi proti zdravilu Cimzia, ki so bila detektirana vsaj enkrat do 24. tedna, 4,4 %. Nastanek protiteles je bil povezan z znižano koncentracijo učinkovine v plazmi.

Tekom študije (do 192 tednov) je bil celotni delež bolnikov, pri katerih so odkrili protitelesa proti zdravilu Cimzia vsaj v enem primeru, 9,6 % (4,8 % je imelo prehodno nastajanje protiteles in dodatnih 4,8 % je imelo vztrajno nastajanje protiteles proti zdravilu Cimzia). Celotni delež bolnikov, ki so bili pozitivni za protitelesa z vztrajnim zmanjšanjem plazemske koncentracije učinkovine, je bilo ocenjeno na 6,8 %.

AS0006 in C-OPTIMIZE

Občutljivejši test, odporen na zdravilo, so prvič uporabili v študiji AS0006 (in kasneje tudi v študiji C-OPTIMIZE); rezultat je bil večji delež vzorcev z merljivimi protitelesi proti zdravilu Cimzia in s tem večja incidenca bolnikov, ki so bili razvrščeni kot pozitivni na protitelesa. V študiji AS0006 je bila skupna incidenca bolnikov, ki so bili pozitivni na protitelesa proti zdravilu Cimzia, 97 % (248/255 bolnikov) do 52. tedna zdravljenja. Samo najvišji titri so bili povezani z nižanimi koncentracijami zdravila Cimzia v plazmi, vendar ni bilo opaženega vpliva na učinkovitost. Podobne rezultate v zvezi s protitelesi proti zdravilu Cimzia so opazili v študiji C-OPTIMIZE. Rezultati iz študije C-OPTIMIZE kažejo tudi, da zmanjšanje odmerka zdravila Cimzia na 200 mg vsake 4 tedne ni spremenilo izida imunogenosti.

Okoli 22 % bolnikov (54/248) v študiji AS0006, ki so bili kadar koli pozitivni na protitelesa proti zdravilu Cimzia, je imelo protitelesa, ki so bila razvrščena kot nevtralizirajoča. Nevtralizirajočega statusa protiteles v študiji C-OPTIMIZE niso ocenili.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Koncentracije certolizumab pegola v plazmi so bile v veliki meri sorazmerne z velikostjo odmerka. Farmakokinetika, opažena pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psoriazo je bila skladna s farmakokinetiko pri zdravih osebah.

Absorpcija

Po subkutani aplikaciji doseže certolizumab pegol največje plazemske koncentracije med 54 in 171 urami po injiciranju. Po subkutani aplikaciji je biološka uporabnost (F) certolizumab pegola v primerjavi z intravensko aplikacijo približno 80 % (območje med 76 % in 88 %).

Porazdelitev

V populacijski farmakokinetični analizi bolnikov z revmatoidnim artritisom je bil navidezni volumen porazdelitve (V/F) ocenjen na 8,01 l in pri 4,71 l v analizi populacijske farmakokinetike bolnikov s psoriazo v plakih.

Biotransformacija in izločanje

Pegilacija, kovalentna vezava polimerov polietilenglikola (PEG) na peptide, zakasni izločanje teh spojin iz krvnega obtoka prek različnih mehanizmov, vključno z zmanjšanjem ledvičnega očistka, proteolize in imunogenosti. Certolizumab pegol je fragment protitelesa Fab', ki je za podaljšanje razpolovne dobe končne plazemske eliminacije konjugiran s PEG. Končna razpolovna doba faze eliminacije ($t_{1/2}$) je bila pri vseh preskušanih odmerkih približno 14 dni.

Očistek po subkutanem odmerjanju je bil v populacijski farmakokinetični analizi bolnikov z revmatoidnim artritisom ocenjen na 21,0 ml/h s 30,8 % variabilnostjo med preiskovanci (CV) in 22,0 % variabilnostjo med poskusi. Pri ocenjevanju s prej omenjeno metodo ELISA prisotnost protiteles proti certolizumab pegolu vodi do približno trikratnega povečanja očistka. Pri bolnikih z RA, ki tehtata 40 kg oz. 120 kg, je očistek v primerjavi z bolnikom, ki tehta 70 kg, za 29 % nižji oz. 38 % višji. Očistek po subkutanem dajanju bolnikom s psoriazo je bil 14 ml/h z 22,2 % razlikami med osebami (CV).

Fragment protitelesa Fab' vsebuje beljakovinske spojine in naj bi se s pomočjo proteolize razgradil do peptidov in aminokislin. Dekonjugirana komponenta PEG se hitro izloči iz plazme, nato pa v neznan količini iz telesa preko ledvic.

Posebne populacije

Motnje v delovanju ledvic

Za oceno učinka motenj v delovanju ledvic na farmakokinetiko certolizumab pegola ali njegove frakcije PEG niso bile izvedene specifične klinične študije. Vendar pa populacijska farmaokinetična analiza oseb z blagimi motnjami v delovanju ledvic ni pokazala nobenega učinka na očistek kreatinina. Za priporočilo o odmerjanju pri zmernih in hudih motnjah v delovanju ledvic ni zadostnih podatkov. Pričakovati je, da je farmakokinetika frakcije PEG certolizumab pegola odvisna od delovanja ledvic, vendar pa pri motnjah v delovanju ledvic ni bila ocenjena.

Motnje v delovanju jeter

Specifične klinične študije za oceno učinka motenj v delovanju jeter na farmakokinetiko certolizumab pegola niso bile izvedene.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Specifične klinične študije pri starejših bolnikih niso bile izvedene, vendar pa v populacijski farmakokinetični analizi bolnikov z revmatoidnim artritisom, v kateri je bilo 78 oseb (13,2 % populacije) starih 65 let in več, najstarejši pa 83 let, niso opazili učinka starosti na farmakokinetiko. Učinka starosti v analizi populacijske farmakokinetike pri odraslih bolnikih s psoriazo v plakah niso opazili.

Spol

Učinka spola na farmakokinetiko certolizumab pegola niso opazili. Ker se pri manjši telesni teži zmanjša tudi očistek, je lahko pri ženskah na splošno sistemska izpostavljenost certolizumab pegolu do določene mere večja.

Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko

Na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj faze II in faze III pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bilo razmerje med izpostavljenostjo in odzivom ugotovljeno med povprečnimi koncentracijami certolizumab pegola v plazmi med intervalom odmerjanja (C_{avg}) in učinkovitostjo (definicija odzivne osebe ACR 20). Značilna vrednost C_{avg} , s katero dosežemo polovico maksimalne verjetnosti odziva ACR 20 (EC50), je bila 17 $\mu\text{g/ml}$ (95 % interval zaupanja: 10-23 $\mu\text{g/ml}$). Podobno je bilo na podlagi kliničnih preskušanj faze III pri bolnikih s psoriazo, razmerje med izpostavljenostjo in odzivom ugotovljeno med povprečnimi koncentracijami certolizumab pegola v plazmi in PASI z EC90 11,1 $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ključne neklinične študije varnosti so izvedli pri opici *Cynomolgus*. Pri podganah in opicah je ob odmerkih, ki so bili višji od odmerkov, ki so jih prejeli ljudje, histopatologija razkrila prisotnost celične vakuolizacije, predvsem v makrofagih in v številnih organih (limfni vozli, na mestu injiciranja, vranica, adrenalno, uterino, v vratu in v horoidnem pletežu v možganih ter v epiteljskih celicah horoidnega pleteža). Verjetno je, da je to posledica celičnega privzema PEG dela molekule. *In vitro* funkcijske študije humanih vakuoliziranih makrofagov so pokazale, da so se vse testirane funkcije ohranile. Študije pri podganah so pokazale, da se je > 90% apliciranega PEG v 3 mesecih po enkratnem odmerku izločilo z urinom, ki predstavlja glavno pot izločanja.

Certolizumab pegol ne reagira navzkrižno z glodalčjim TNF. Zato so reproduktivne toksikološke študije izvedli s homolognim reagentom, ki prepozna podganji TNF. Vrednost teh podatkov za ovrednotenje tveganja pri ljudeh je lahko omejena. Pri podganah pri uporabi glodalčjega pegiliranega Fab' proti podganjemu TNF- α (cTN3 PF) in podaljšanem zaviranju TNF- α niso opazili nobenih neželenih učinkov na dobro počutje mater ali na plodnost samic, embriofetalne, peri- in postnatalne reproduktivne indekse. Pri podganjih samcih so opazili zmanjšanje gibljivosti spermijev in trend upadanja števila spermijev.

Študije porazdelitve so pokazale, da je prehod cTN3 PF prek placente in mleka v fetalni in neonatalni krvni obtok zanemarljiv. Certolizumab pegol se ne veže na humani neonatalni receptor Fc (FcRn). Podatki iz *ex vivo* humanega zaprtega modela prenosa skozi placento kažejo na majhen ali zanemarljiv prenos v plodovni prostor. Poleg tega so poskusi s transcitozo, ki jo uravnava FcRn, pri celicah, pri katerih so izvedli transfekcijo s humanim FcRn, pokazali zanemarljiv prenos (glejte poglavje 4.6).

Predklinične študije niso pokazale mutagenih ali klastrogenih učinkov. Pri certolizumab pegolu študije karcinogenosti niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev acetat
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Glejte tudi poglavje 6.4 glede roka uporabnosti za shranjevanje pri sobni temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjeni injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Napolnjeni injekcijski peresniki se lahko shranjujejo pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 10 dni in zaščiteni pred svetlobo. Po koncu tega obdobja **je treba** napolnjene injekcijske peresnike **uporabiti ali zavreči**.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

En ml napolnjenega injekcijskega peresnika (AutoClicks) vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo (steklo vrste I) z bromobutilnim gumijastim zamaškom in zaporko, ki vsebuje 200 mg certolizumab pegola. Ščitnik igle je izdelan iz stiren-butadienske gume, ki vsebuje derivat naravnega lateksa (glejte poglavje 4.4).

Na voljo je pakiranje z 2 napolnjenima injekcijskima peresnikoma in 2 alkoholnima zložencema, večkratno pakiranje s 6 (3 pakiranja po 2) napolnjenimi injekcijskimi peresniki in 6 (3 pakiranja po 2) alkoholnimi zloženci ter večkratno pakiranje z 10 (5 pakiranj po 2) napolnjenimi injekcijskimi peresniki in 10 (5 pakiranj po 2) alkoholnimi zloženci.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Obsežna navodila za pripravo in uporabo zdravila Cimzia v obliki napolnjenega injekcijskega peresnika so podana v navodilu za uporabo.

Zdravilo je namenjeno samo enkratni uporabi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/09/544/005

EU/1/09/544/006

EU/1/09/544/007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01 oktober 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 16 maj 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v odmernem vložku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerni vložek vsebuje 200 mg certolizumab pegola v enem mililitru.

Certolizumab pegol je fragment Fab' rekombinantnega, humaniziranega protitelesa proti tumorje nekrotizirajočem faktorju alfa (TNF- α). Fragment Fab' je pridobljen iz celic *Escherichia coli* ter konjugiran s polietilenglikolom (PEG).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra do opalescentna, brezbarvna do rumena raztopina.
pH raztopine je približno 4,7.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

V kombinaciji z metotreksatom (MTX) je zdravilo Cimzia namenjeno:

- zdravljenju zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa (RA) pri odraslih bolnikih, pri katerih je bil odziv na imunomodulirajoča antirevmatična zdravila (DMARD), vključno z MTX, neustrezen. Zdravilo Cimzia se lahko uporablja kot monoterapija, kadar bolnik ne prenaša MTX ali kadar nadaljevanje zdravljenja z MTX ni primerno.
- zdravljenju hudega, aktivnega in progresivnega RA pri odraslih, ki se predhodno niso zdravili z MTX ali drugimi DMARDs.

Rentgenske preiskave so pokazale, da zdravilo Cimzia v kombinaciji z MTX upočasni napredovanje poškodb sklepov in izboljša fizično funkcijo.

Aksialni spondiloartritis

Zdravilo Cimzia je namenjeno za zdravljenje hudega aktivnega aksialnega spondiloartritisa pri odraslih bolnikih, ki obsega:

Ankilozirajoči spondilitis (AS) (znan tudi kot radiografski aksialni spondiloartritis)

Odrasli s hudim aktivnim ankilozirajočim spondilitisom, ki ne prenašajo nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), ali pa so imeli neustrezen odziv na NSAID.

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS (znan tudi kot neradiografski aksialni spondiloartritis)

Odrasli s hudim aktivnim ankilozirajočim spondilitisom brez radiografskega dokaza za AS, z objektivnimi znaki vnetja, kot je zvišana koncentracija C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali magnetno resonanco (MRI), pri katerih je bil odziv na NSAID neustrezen.

Psoriatični artritis

V kombinaciji z metotreksatom (MTX) je zdravilo Cimzia namenjeno zdravljenju aktivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih, pri katerih je bil odziv na imunomodulirajoča antirevmatična zdravila (DMARD) neustrezen.

Zdravilo Cimzia se lahko uporablja kot monoterapija, kadar bolnik ne prenaša metotreksata ali kadar nadaljevanje zdravljenja z metotreksatom ni primerno.

Psoriza v plakih

Zdravilo Cimzia je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psorize v plakih pri odraslih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

Za podrobnosti glede terapevtskih učinkov glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Cimzia lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist z izkušnjami v diagnosticiranju in zdravljenju bolezni, za katere je zdravilo Cimzia namenjeno. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Cimzia, morajo prejeti posebno opozorilno kartico.

Odmerjanje

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis, aksialni spondiloartritis, psoriza v plakih

Polnilni odmerek

Priporočeni začetni odmerek zdravila Cimzia za odrasle bolnike je 400 mg (apliciran kot dve subkutani injekciji po 200 mg) na začetku zdravljenja, po 2 in 4 tednih. Po potrebi bolnik z revmatoidnim artritiskom in psoriatičnim artritiskom med zdravljenjem z zdravilom Cimzia še naprej prejema MTX.

Vzdrževalni odmerek

Revmatoidni artritis

Po začetnem odmerku je priporočeni vzdrževalni odmerek zdravila Cimzia pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritiskom 200 mg vsaka 2 tedna. Ko je klinični odziv potrjen, se lahko uporabi alternativni vzdrževalni odmerek 400 mg vsake 4 tedne. Po potrebi bolnik med zdravljenjem z zdravilom Cimzia še naprej prejema MTX.

Aksialni spondiloartritis

Po začetnem odmerku je priporočeni vzdrževalni odmerek zdravila Cimzia pri odraslih bolnikih z aksialnim spondiloartritiskom 200 mg vsaka 2 tedna ali 400 mg vsake 4 tedne. Po vsaj enoletnem zdravljenju z zdravilom Cimzia se lahko pri bolnikih s trajnejšo remisijo razmisli o zmanjšanem vzdrževalnem odmerku 200 mg vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1).

Psoriatični artritis

Po začetnem odmerku je priporočeni vzdrževalni odmerek zdravila Cimzia pri odraslih bolnikih s psoriatičnim artritiskom 200 mg vsaka 2 tedna. Ko je klinični odziv potrjen, se lahko uporabi alternativni vzdrževalni odmerek 400 mg vsake 4 tedne. Po potrebi bolnik med zdravljenjem z zdravilom Cimzia še naprej prejema MTX.

Za zgoraj omenjene indikacije kažejo razpoložljivi podatki, da klinični odziv običajno dosežemo v 12 tednih po uvedbi zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih v prvih 12 tednih zdravljenja ni terapevtskega učinka, je treba odločitev o nadaljevanju zdravljenja ponovno skrbno pretehtati.

Psoriza v plakih

Po začetnem odmerku je vzdrževalni odmerek zdravila Cimzia za odrasle bolnike s psorizo v plakih 200 mg vsaka 2 tedna. Pri bolnikih z nezadostnim odzivom se lahko razmisli o odmerku 400 mg vsaka 2 tedna (glejte poglavje 5.1).

Razpoložljivi podatki pri odraslih s psoriazom v plakih kažejo, da je klinični odziv običajno dosežen v 16 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki v prvih 16 tednih ne kažejo znakov terapevtske koristi, je treba dobro razmisliti o nadaljevanju zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih z začetnim delnim odzivom se lahko stanje z nadaljevanjem zdravljenja po 16 tednih izboljša.

Izpuščeni odmerek

Bolnikom, ki so izpustili odmerek, svetujemo, da si naslednji odmerek zdravila Cimzia vbrizgajo takoj, ko je to mogoče, ter nato z aplikacijo nadaljnjih odmerkov nadaljujejo po navodilih.

Posebne populacije

Pediatrični bolniki (< 18 let)

Varnost in učinkovitost zdravila Cimzia pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Na razpolago ni nobenih podatkov.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Odmerka ni potrebno prilagajati. V celotni skupini bolnikov niso opazili vpliva starosti na farmakokinetiko (glejte poglavje 5.2).

Ledvična in jetrna okvara

Pri tej populaciji bolnikov zdravila Cimzia niso preučevali, zato priporočil glede odmerjanja ni mogoče dati (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Celotno vsebino (1 ml) odmernega vložka je treba aplicirati z uporabo elektromehanske injekcijske naprave ava le v obliki subkutane injekcije. Med ustrezna mesta za injiciranje sodita stegno in trebuh.

Zdravilo Cimzia raztopina za injiciranje v odmernem vložku je namenjeno za enkratno uporabo skupaj z elektromehansko injekcijsko napravo, imenovana ava. Po ustreznem treningu tehnike injiciranja, si lahko bolniki zdravilo sami injicirajo z uporabo elektromehanske injekcijske naprave ava z eno odmernim vložkom, če zdravnik presodi, da je primerno, čemur sledi medicinsko spremljanje po potrebi. Zdravnik se mora z bolnikom pogovoriti, katera oblika injiciranja je najprimernejša.

S prvotno različico injekcijske naprave ava ni možno dajati vzdrževalnega odmerka 400 mg vsaka 2 tedna (bolniki s psoriazom v plakih) ali zmanjšane vzdrževalnega odmerka 200 mg vsake 4 tedne (bolniki z aksialnim spondiloartritisom), zato se zdravniku svetuje, da za bolnike, ki prejemajo ta vzdrževalni odmerek, uporabi ava Connect različico injekcijske naprave ava ali druge oblike pakiranja.

Pri uporabi je treba upoštevati navodila, ki so na koncu navodila za uporabo in v priročniku, ki je priložen k elektromehanski injekcijski napravi ava.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe, kot so sepsa ali oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno do hudo srčno popuščanje (razred NYHA III/IV) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Pred, med in po zdravljenju z zdravilom Cimzia je treba bolnike pozorno spremljati zaradi možnosti pojava okužb, vključno s tuberkulozo. Ker se certolizumab pegol iz telesa lahko izloča do 5 mesecev, je potrebno bolnika ves ta čas pozorno spremljati (glejte poglavje 4.3).

Zdravljenja z zdravilom Cimzia ne smemo začeti pri bolnikih s klinično pomembno aktivno okužbo, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi okužbami, dokler okužba ni pod nadzorom (glejte poglavje 4.3).

Pozorno je treba spremljati bolnike, pri katerih se v času zdravljenja z zdravilom Cimzia razvije nova okužba. Če se pri bolniku pojavi nova resna okužba, moramo uporabo zdravila Cimzia prekiniti, dokler okužba ni pod nadzorom. Pri bolnikih s ponavljajočimi se okužbami ali oportunističnimi okužbami v anamnezi ali pri bolnikih s stanji, zaradi katerih so bolj dovzetni za okužbe, vključno s sočasno uporabo zdravil za zaviranje imunskega odziva, morajo biti zdravniki pri uporabi zdravila Cimzia previdni.

Zaradi svoje boleznin in sočasne uporabe drugih zdravil včasih bolniki z revmatoidnim artritisom nimajo tipičnih znakov okužbe, med drugim tudi zvišane telesne temperature. Zato je zgodnje odkrivanje vsake okužbe, zlasti v primeru neznačilne klinične slike bolezni, za pravočasno diagnosticiranje in uvedbo zdravljenja bistvenega pomena.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cimzia, so poročali o pojavu resnih okužb, tuberkuloze (vključno z miliarno, diseminirano in ekstrapulmonalno obliko) in oportunističnih okužb (na primer histoplazmoza, nokardije, kandidiaza), ki so bile v nekaterih primerih smrtne.

Tuberkuloza

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cimzia je treba pri vseh bolnikih oceniti prisotnost aktivne ali neaktivne (latentne) tuberkulozne okužbe. Pri bolnikih s tuberkulozo v osebni anamnezi ali z možno predhodno izpostavljenostjo bolnikom z aktivno tuberkulozo ter s predhodnim in/ali trenutnim zdravljenjem z imunosupresivi moramo v oceno vključiti podrobno anamnezo. Pri vseh bolnikih je treba izvesti ustrezne presejalne teste, npr. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnega koša (v skladu z lokalnimi priporočili). Priporočljivo je, da se izvedba teh testov zabeleži tudi na bolnikovi opozorilni kartici. Predpisovalci zdravila se morajo zavedati tveganja lažno negativnih rezultatov tuberkulinskega kožnega testa, posebej pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imajo oslabiljen imunski sistem.

Če je pred ali med zdravljenjem diagnosticirana aktivna tuberkuloza, se zdravljenja z zdravilom Cimzia ne sme vpeljati in ga je treba prekiniti (glejte poglavje 4.3).

V primeru suma na neaktivno (latentno) tuberkulozo se je potrebno posvetovati z zdravnikom, ki je strokovnjak za tuberkulozo. V vseh situacijah, opisanih v nadaljevanju, je treba zelo skrbno pretehtati prednosti in tveganja zdravljenja z zdravilom Cimzia.

Če je diagnosticirana latentna tuberkuloza, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cimzia v skladu z lokalnimi priporočili začeti z ustrezno profilakso proti tuberkulozi.

Pri bolnikih z latentno ali aktivno tuberkulozo v osebni anamnezi, pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega režima zdravljenja, in pri bolnikih, kjer so dejavniki tveganja za tuberkulozo kljub negativnim rezultatom testiranja za latentno tuberkulozo precejšnji, je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Cimzia razmisliti tudi o možnosti zdravljenja tuberkuloze. Če obstaja možnost latentne tuberkulozne okužbe kljub cepljenju proti tuberkulozi, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cimzia razmisliti o bioloških testih za presejanje na prisotnost tuberkuloze.

Kljub predhodnemu ali sočasnemu profilaktičnemu zdravljenju tuberkuloze, so se pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno z zdravilom Cimzia, pojavili primeri aktivne tuberkuloze. Pri nekaterih bolnikih, pri katerih je bilo uspešno zdravljenje aktivne tuberkuloze, se je med zdravljenjem z zdravilom Cimzia ponovno razvila tuberkuloza.

Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med ali po zdravljenju z zdravilom Cimzia pojavijo znaki/simptomi (npr. dalj časa trajajoč kašelj, hujšanje/izguba telesne mase, nekoliko zvišana telesna temperatura, ravnodušnost), ki kažejo na okužbo s tuberkulozo.

Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV)

Reaktivacija hepatitisa B se je pojavila pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, vključno s certolizumab pegolom, in so kronični prenašalci virusa (t.j., pozitiven površinski antigen). V nekaterih primerih je bil izid smrten.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cimzia je treba bolnike testirati na okužbo s HBV. Za bolnike, ki so pozitivni na okužbo s HBV, je priporočljivo posvetovanje z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B.

Pri bolnikih, ki so prenašalci HBV in potrebujejo zdravljenje z zdravilom Cimzia, je treba v času zdravljenja z njimi in nekaj mesecev po njem skrbno spremljati znake in simptome aktivne okužbe s HBV. Ustrezni podatki o zdravljenju bolnikov, ki so prenašalci HBV, s protivirusnim zdravljenjem v kombinaciji z zaviralci TNF za preprečevanje reaktivacije HBV niso na voljo. Pri bolnikih, pri katerih se razvije reaktivacija HBV, je treba zdravljenje z zdravilom Cimzia prekiniti, ter začeti z učinkovito protivirusno terapijo in ustreznim podpornim zdravljenjem.

Maligna in limfoproliferativna obolenja

Možen vpliv zdravljenja z zaviralci TNF na nastanek malignih obolenj ni znan. Posebna previdnost je potrebna, kadar razmišljamo o zdravljenju z zaviralci TNF pri bolnikih, ki imajo v anamnezi maligno obolenje ali pri bolnikih, ki so razvili maligno obolenje med zdravljenjem.

Z obstoječim vedenjem možnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije ali drugih malignih obolenj pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci TNF, ne moremo izključiti.

V kliničnih študijah z zdravilom Cimzia in drugimi zaviralci TNF so pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, opazili več primerov limfomov in drugih malignih obolenj kot pri kontrolni skupini, ki je dobivala placebo (glejte poglavje 4.8). V obdobju trženja so poročali o primerih levkemije pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritidom, pri katerih je vnetno obolenje dolgotrajno in visoko aktivno, obstaja povečano tveganje za limfom in levkemijo, kar zaplete oceno tveganja.

Nobene študije niso opravili pri bolnikih z malignimi obolenji v anamnezi ali pri bolnikih, ki so med zdravljenjem z zdravilom Cimzia razvili maligno obolenje in zdravljenje nadaljevali.

Kožni rak

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno s certolizumab pegolom, so poročali o melanomu in karcinomu Merklvih celic (glejte poglavje 4.8). Priporočljive so periodične preiskave kože še posebej pri bolnikih z dejavniki tveganja za nastanek kožnega raka.

Maligna obolenja pri pediatrični populaciji

Pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (do 22 leta starosti), ki so se zdravili z zaviralci TNF (začetek zdravljenja pri starosti ≤ 18 let), so v obdobju trženja poročali o primerih malignih obolenj, nekaterih tudi smrtnih. Približno polovica teh primerov so bili limfomi. Drugi primeri vključujejo množico različnih malignih obolenj in redka maligna obolenja, ki jih običajno povezujejo z imunosupresijo. Tveganje za razvoj malignih obolenj pri otrocih in mladostnikih, ki se zdravijo z zaviralci TNF ne moremo izključiti.

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci TNF, so poročali o postmarketinških primerih hepatospleničnega limfoma celic T (HSTCL – hepatosplenic T-cell lymphoma). Ta redka oblika limfoma celic T ima zelo agresiven potek bolezni in je običajno smrtna. Večina bolnikov, zdravljenih z zaviralci TNF, pri katerih se je pojavil hepatosplenični limfom celic T, so bili mladostniki in mladi, odrasli moški s Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom. Skoraj vsi od teh bolnikov so bili sočasno zdravljeni z imunosupresivi azatioprinom in /ali 6-merkaptopurinom ter zaviralci TNF ob postavljeni diagnozi ali

pred diagnozo. Tveganja za razvoj hepatospleničnega limfoma celic T pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Cimzia, ni mogoče izključiti.

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)

V raziskovalni klinični študiji za ovrednotenje uporabe infliksimaba, drugega zaviralca TNF, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) so ugotovili, da je bilo število malignih obolenj, zlasti na pljučih, v glavi in vratu, pri bolnikih, ki so prejeli infliksimab, večje kot pri kontrolni skupini. Vsi bolniki so bili v preteklosti hudi kadilci. Zato je pri uporabi zaviralcev TNF pri bolnikih s KOPB ter pri bolnikih s povečanim tveganjem za nastanek malignega obolenja zaradi kajenja potrebna posebna pozornost.

Kongestivno srčno popuščanje

Zdravilo Cimzia je kontraindicirano pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem (glejte poglavje 4.3). V klinični študiji z drugim zaviralcem TNF so opazili poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in povečano smrtnost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli zdravilo Cimzia, so prav tako poročali o poslabšanjih kongestivnega srčnega popuščanja. Zdravilo Cimzia moramo pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred NYHA I/II) uporabljati previdno. Če se pri bolnikih kongestivno srčno popuščanje pojavi na novo ali se njegovi simptomi poslabšajo, moramo zdravljenje z zdravilom Cimzia prekiniti.

Hematološki pojavi

Pri zdravih, ki zavirajo TNF, so redko poročali o pancitopeniji, vključno z aplastično anemijo. O neželenih hematoloških učinkih, vključno z medicinskega vidika pomembno citopenijo (levkopenija, pancitopenija, trombocitopenija), so poročali pri zdravljenju z zdravilom Cimzia (glejte poglavje 4.8). Vsem bolnikom je treba svetovati, da naj med uporabo zdravila Cimzia v primeru pojava znakov in simptomov, ki kažejo na neravnovesje sestavin krvi ali na okužbo (npr. dalj časa trajajoča zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica), takoj poiščejo zdravniško pomoč. Pri bolnikih s potrjenimi pomembnimi hematološkimi nenormalnostmi je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Cimzia.

Nevrološki pojavi

Uporaba zdravil, ki zavirajo TNF, je bila v redkih primerih povezana s pojavom ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali radiografskih dokazov demielinizirajoče bolezni, vključno z multiplo sklerozo. Pri bolnikih z že obstoječimi demielinizirajočimi obolenji je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Cimzia skrbno pretehtati prednosti in tveganja. Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, so v redkih primerih poročali o nevroloških obolenjih, vključno z obolenji s konvulzijami, nevritisom in periferno nevropatijo.

Preobčutljivost

Pri uporabi zdravila Cimzia so pri bolnikih le redko poročali o hudih preobčutljivostnih reakcijah. Nekaj teh reakcij se je pojavilo po prvi uporabi zdravila Cimzia. Če se te reakcije pojavijo, je treba zdravljenje z zdravilom Cimzia prekiniti in začeti z ustrezno terapijo.

Pri bolnikih, ki so imeli hudo preobčutljivostno reakcijo pri drugem zdravilu, ki zavira TNF, so podatki o uporabi zdravila Cimzia omejeni. Pri teh bolnikih je potrebna previdnost.

Občutljivost na lateks

Ščitnik igle znotraj odstranljivega pokrovčka odmernega vložka zdravila Cimzia vsebuje derivat naravnega lateksa (glejte poglavje 6.5). Stik z naravnim lateksom lahko pri osebah, občutljivih na lateks, povzroči resne alergijske reakcije. Do danes v odstranljivem pokrovčku odmernega vložka zdravila Cimzia še niso odkrili antigene lateksove beljakovine. Kljub temu morebitnega tveganja za preobčutljivostne reakcije pri osebah, ki so občutljive na lateks, ni mogoče popolnoma izključiti.

Imunosupresija

Ker tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF) deluje kot prenašalec vnetja in modulira imunske odzive celic, obstaja možnost, da zaviralci TNF, vključno z zdravilom Cimzia, povzročijo imunosupresijo ter prizadenejo obrambo organizma proti okužbam in malignim obolenjem.

Avtoimunost

Zdravljenje z zdravilom Cimzia lahko pripelje do tvorbe avtoprotiteles (ANA) in v redkih primerih do razvoja lupusu podobnega sindroma (glejte poglavje 4.8). Vpliv dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom Cimzia na nastanek avtoimunih bolezni ni znan. Če se pri bolniku pri zdravljenju z zdravilom Cimzia razvijejo simptomi, ki kažejo na lupusu podoben sindrom, je treba zdravljenje prekiniti. Pri bolnikih z lupusom zdravila Cimzia niso posebej raziskovali (glejte poglavje 4.8).

Imunizacije

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Cimzia, se lahko cepijo, vendar ne z živimi cepivi. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Cimzia, ni na voljo podatkov o njihovih odzivih na živa cepiva ali sekundarni prenosljivosti okužb z živimi cepivi. Bolniku, ki se sočasno zdravi z zdravilom Cimzia, ne smemo aplicirati živih cepiv.

V klinični študiji, nadzorovani s placebom, pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so opazili podoben odziv protiteles pri zdravljenju z zdravilom Cimzia in zdravljenju s placebom po apliciranju pnevmokoknega polisaharidnega cepiva in cepiva za gripo sočasno z zdravilom Cimzia. Bolniki, ki so bili sočasno zdravljeni z zdravilom Cimzia in metotreksatom, so imeli manjši humoralni odziv kot bolniki, ki so bili zdravljeni samo z zdravilom Cimzia. Klinični pomen tega ni poznan.

Sočasna uporaba drugih bioloških zdravil

V kliničnih študijah so ob sočasni uporabi anakinre (antagonist interleukina-1) ali abatacepta (modulatorja CD28) in drugega zaviralca TNF etanercepta opazili pojav resnih okužb in nevtropenije. Dodatnih koristi v primerjavi z uporabo samega zaviralca TNF ni bilo. Zaradi narave neželenih učinkov pri kombiniranem zdravljenju z drugim zaviralcem TNF in abataceptom ali anakinro lahko tudi kombinacija anakinre ali abatacepta in drugih zaviralcev TNF pripelje do podobnih toksičnih učinkov. Zato uporaba certolizumab pegola v kombinaciji z anakinro ali abataceptom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Operativni posegi

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Cimzia, so izkušnje glede varnosti uporabe pri operativnih posegih omejene. Pri načrtovanju operativnega posega je treba upoštevati 14-dnevno razpolovno dobo certolizumab pegola. Bolnika, pri katerem je med zdravljenjem z zdravilom Cimzia potreben operativni poseg, je potrebno pozorno spremljati zaradi možnosti pojava okužb in ustrezno ukrepati.

Test za določanje aktiviranega delnega tromboplastinskega časa (aPTT)

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, so opazili interferenco z nekaterimi testi koagulacije. Cimzia lahko povzroči lažno zvišane vrednosti testa aPTT pri bolnikih z motnjami koagulacije. Tak učinek so opazili pri naslednjih testih: PTT-LA (Lupus Anticoagulant) in STA-PTT (Standard Target Activated Partial Thromboplastin time) Automate proizvajalca Diagnostica Stago, ter HemosIL APTT-SP tekočina in HemosIL liofilizirani silicijev dioksid proizvajalca Instrumentation Laboratories. Zdravilo lahko vpliva tudi na druge teste aPTT. Nobenih dokazov ni, da zdravljenje z zdravilom Cimzia vpliva na koagulacijo *in vivo*. Ko bolniki prejmejo zdravilo Cimzia, je treba posebno pozornost posvetiti interpretaciji nenormalnih vrednosti koagulacijskih testov. Interference s testi določanja trombinskega časa (TT) in protrombinskega časa (PT) niso opazili.

Starejši bolniki

V kliničnih študijah je bila pri bolnikih, starih ≥ 65 let, pogostost okužb v primerjavi z mlajšimi bolniki precej večja, čeprav so izkušnje omejene. Pri zdravljenju starejših bolnikov je potrebna posebna pozornost, zlasti glede pojava okužb.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Rezultati populacijske farmakokinetične analize niso pokazali vpliva sočasne uporabe metotreksata, kortikosteroidov, nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) in analgetikov na farmakokinetiko certolizumab pegola.

Kombinacija certolizumab pegola in anakinre ali abatacepta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba zdravila Cimzia in metotreksata ni imela pomembnega učinka na farmakokinetiko metotreksata. Primerjava študij je pokazala, da je bila farmakokinetika certolizumab pegola podobna, kot so jo predhodno opazili pri zdravih prostovoljcih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zdravniki se morajo z ženskami v rodni dobi, ki jemljejo zdravilo Cimzia, posvetovati o načrtovanju družine in kontracepciji ter razmisliti o prilagoditvi zdravljenja.

Nosečnost

Podatki iz več kot 1300 prospektivno zbranih nosečnosti, pri katerih so bile ženske izpostavljene zdravilu Cimzia, z znanim izidom nosečnosti, vključno z več kot 1000 nosečnostmi, pri katerih so bile ženske izpostavljene v prvem trimesečju, ne kažejo na malformacijski učinek zdravila Cimzia. Nadaljnji podatki se zbirajo, saj so klinične izkušnje, ki so na voljo, še vedno preveč omejene, da bi lahko zaključili, da povečanega tveganja, povezanega z uporabo zdravila Cimzia med nosečnostjo, ni.

Študije na živalih, v okviru katerih so uporabljali podganji anti- TNF- α , niso pokazale vpliva na plodnost ali škodljivih vplivov na zarodek, vendar pa podatki ne zadostujejo za oceno vpliva na sposobnost razmnoževanja pri človeku (glejte poglavje 5.3). Uporaba zdravila Cimzia v času nosečnosti lahko zaradi zaviranja TNF α vpliva na normalen imunski odziv pri novorojencu. Zdravilo Cimzia se sme uporabljati med nosečnostjo samo, če je klinično potrebno.

Neklinične študije kažejo na nizko ali zanemarljivo stopnjo prenosa homolognega Fab fragmenta certolizumab pegola skozi placento (brez Fc regije) (glejte poglavje 5.3).

V eni klinični študiji je 16 žensk med nosečnostjo prejemale certolizumab pegol (200 mg vsaka 2 tedna ali 400 mg vsake 4 tedne). Koncentracije certolizumab pegola v plazmi, izmerjene pri 14 dojenčkih ob rojstvu, so bile pri 13 vzorcih pod mejo kvantifikacije (BLQ-*Below the Limit of Quantification*); pri enem vzorcu je bila koncentracija 0,042 $\mu\text{g/ml}$, razmerje koncentracij v plazmi pri materi in dojenčkom ob rojstvu pa je bilo 0,09 %. Po 4 in 8 tednih so bile koncentracije pri vseh dojenčkih pod mejo kvantifikacije. Klinični pomen majhnih koncentracij certolizumab pegola pri dojenčkih ni znan. Pred uporabo živih ali živih atenuiranih cepiv (npr. cepiva BCG) je priporočljivo počakati vsaj 5 mesecev po materini zadnji uporabi zdravila Cimzia med nosečnostjo, razen če korist cepljenja nedvomno odtehta teoretično tveganje pri uporabi živih ali živih atenuiranih cepiv pri dojenčkih.

Dojenje

V klinični študiji pri 17 doječih ženskah, ki so prejemale zdravilo Cimzia, je bilo prehajanje certolizumab pegola iz plazme v materino mleko minimalno. Ocenili so, da je odstotek materinega odmerka certolizumab pegola, ki doseže dojenčka v 24-urnem obdobju, od 0,04 % do 0,30 %. Poleg tega je certolizumab pegol beljakovina, ki se po peroralnem zaužitju razgradi v prebavilih, zato je absolutna biološka uporabnost pri dojenem otroku pričakovano zelo majhna.

Posledično se zdravilo Cimzia lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Pri samcih glodalcev so opazili učinke na rezultate meritev gibljivosti spermijev in tendenco zmanjševanja števila spermijev, vendar brez opaznega vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

V kliničnem preskušanju, v katerem so ocenjevali učinek certolizumab pegola na parametre kakovosti sperme, je 20 zdravih moških naključno prejelo enkratni subkutani odmerek 400 mg certolizumab pegola ali placebo. Med 14-dnevnim spremljanjem ni bilo opaziti učinkov zdravljenja z certolizumab pegolom na parametre kakovosti sperme v primerjavi s placebom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Cimzia ima lahko manjši vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po prejemanju zdravila Cimzia se lahko pojavi omotičnost (vključno z vertigom, motnjami vida in utrujenostjo) (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Revmatoidni artritis

Zdravilo Cimzia je v okviru nadzorovanih in odprtih kliničnih študij do 92 mesecev prejelo 4049 bolnikov z revmatoidnim artritisom.

V študijah, nadzorovanih s placebom, je bila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cimzia, izpostavljenost v primerjavi s skupino, ki je dobivala placebo, približno štirikrat daljša. Razlika v dolžini izpostavljenosti je predvsem posledica večje verjetnosti, da bolniki, ki so prejeli placebo, predčasno zaključijo zdravljenje. Poleg tega je bila v okviru študij RA-I in RA-II za bolnike, ki se na zdravljenje niso odzivali in katerih večina je prejela placebo, obvezna prekinitve zdravljenja po 16 tednih.

V okviru nadzorovanih študij je zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinilo 4,4 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia, in 2,7 % tistih, ki so dobivali placebo.

Najpogostejše vrste neželenih učinkov so bile infekcijske in parazitske bolezni, ki so se pojavile pri 14,4 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia, in pri 8,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo, splošne težave in spremembe na mestu aplikacije, ki so se pojavile pri 8,8 % bolnikov, ki so dobivali zdravilo Cimzia, in 7,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo, ter bolezni kože in podkožja, ki so se pojavile pri 7,0 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia, in pri 2,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Aksialni spondiloartritis

V klinični študiji AS001, ki je vključevala 24-tedensko s placebom nadzorovano fazo, kateri je sledilo 24-tedensko za odmerek slepo obdobje in 156-tedensko obdobje odprtega zdravljenja, so zdravilo Cimzia prvotno preučevali do 4 let pri 325 bolnikih z aktivnim aksialnim spondiloartritisom (vključno z ankilozirajočim spondilitisom in neradiografskim aksialnim spondiloartritisom). Zdravilo Cimzia so nato preučevali pri 317 bolnikih z neradiografskim aksialnim spondiloartritisom v 52-tedenski s placebom nadzorovani študiji (AS0006). Zdravilo Cimzia so do 96 tednov preučevali tudi pri bolnikih z aksialnim spondiloartritisom (vključno z ankilozirajočim spondilitisom in neradiografskim aksialnim spondiloartritisom) v klinični študiji, ki je vključevala 48-tedensko odprto uvajalno fazo (N = 736), kateri je sledila 48-tedenska s placebom nadzorovana faza (N = 313) za bolnike s trajnejšo remisijo (C-OPTIMISE). Zdravilo Cimzia so preučevali tudi v 96-tedenski odprti študiji pri 89 bolnikih z axSpA z anamnezo dokumentiranih izbruhov anteriornega uveitisa. Varnostni profil pri teh bolnikih je bil v vseh 4 študijah skladen z varnostnim profilom pri revmatoidnem artritisu in s prejšnjimi izkušnjami z zdravilom Cimzia.

Psoriatični artritis

V klinični študiji PsA001, ki je vključevala 24-tedensko s placebom nadzorovano fazo, kateri je sledilo 24-tedensko za odmerek slepo obdobje in 168-tedensko obdobje odprtega zdravljenja so zdravilo Cimzia preučevali do 4 leta pri 409 bolnikih s psoriatičnim artritisom. Varnostni profil pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, ki so bili zdravljeni z zdravilom Cimzia, je bil skladen z varnostnim profilom pri revmatoidnem artritisu in s prejšnjimi izkušnjami z zdravilom Cimzia.

Psoriaza v plakah

Zdravilo Cimzia so preučili pri 1112 bolnikih s psoriazo v nadzorovanih in odprtih študijah, ki so trajale do 3 leta. V programu faze III je začetnemu in vzdrževalnemu obdobju sledilo 96-tedensko obdobje odprtega zdravljenja (glejte poglavje 5.1). Dolgoročna profila varnosti zdravila Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna in zdravila Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna sta bila načeloma podobna in skladna s predhodnimi izkušnjami z zdravilom Cimzia.

Med nadzorovanimi kliničnimi preskušnji je bil do konca 16. tedna delež bolnikov z resnimi neželenimi učinki 3,5 % za zdravilo Cimzia in 3,7 % za placebo.

Delež bolnikov, ki so zdravljenje v nadzorovanih kliničnih študijah prekinili zaradi neželenih učinkov, je bil 1,5 % za bolnike, zdravljenje z zdravilom Cimzia, in 1,4 % za bolnike, zdravljenje s placebo.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali do konca 16. tedna, so bili iz organskih sistemov Infekcijske in parazitske bolezni, o katerih so poročali pri 6,1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Cimzia in 7 % bolnikov, zdravljenih s placebo, Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije, o katerih so poročali pri 4,1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Cimzia, in 2,3 % bolnikov, zdravljenih s placebo, in Bolezni kože in podkožja, o katerih so poročali pri 3,5 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Cimzia, in 2,8 % bolnikov, zdravljenih s placebo.

Pregledni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki primarno temeljijo na izkušnjah iz s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj in primerih iz obdobja trženja zdravila za katere obstaja možnost, da so povezani z zdravilom Cimzia, so navedeni spodaj v preglednici 1 glede na pogostnostni in organske sisteme. Kategorije pogostnosti so: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki v kliničnih študijah in v obdobju trženja

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	bakterijske okužbe (vključno z abscesom), virusne okužbe (vključno s herpes zoster, papiloma virusom, gripo)
	občasni	sepsa (vključno z odpovedjo več organov, septični šok), tuberkuloza (vključno z miliarno, diseminirano in ekstrapulmonalno boleznijo), glivične okužbe (vključno z oportunističnimi)
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	občasni	maligna obolenja krvi in limfatičnega sistema (vključno z limfomom in levkemijo), tumorji čvrstih organov, nemelanomni tipi kožnega raka, predrakave tvorbe (vključno z oralno levkoplakijo in melanocitnim nevusom), benigni tumorji in ciste (vključno s kožnim papilonom)
	redki	gastrointestinalni tumorji, melanom
	neznana	karcinom Merklvih celic*, Kaposijev sarkom

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	eozinofilija, levkopenija (vključno z nevtropenijo in limfopenijo)
	občasni	anemija, limfadenopatija, trombocitopenija, trombocitoza
	redki	pancitopenija, splenomegalija, eritrocitoza, morfološke nepravilnosti belih krvnih celi
Bolezni imunskega sistema	občasni	vaskulitis, eritematozni lupus, preobčutljivost za zdravilo (vključno z anafilaktičnim šokom), alergijske reakcije, pozitivna avtoprotitelesa
	redki	angionevrotski edem, sarkoidoza, serumska bolezen, panikulitis (vključno z nodoznim eritemom), poslabšanje simptomov dermatomiozitisa**
Bolezni endokrinega sistema	redki	motnje v delovanju ščitnice
Presnovne in prehranske motnje	občasni	neravnovesje elektrolitov, dislipidemija, motnje apetita, sprememba telesne mase
	redki	hemosideroza
Psihiatrične motnje	občasni	tesnoba in nihanje razpoloženja (vključno s pripadajočimi simptomi)
	redki	suicidalnost, delirij, duševne motnje
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol (vključno z migreno), motnje zaznavanja
	občasni	periferne nevropatije, omotičnost, tremor
	redki	krči, vnetje kranialnega živca, motnje koordinacije ali ravnotežja
	neznana	multipla skleroza*, Guillain-Barréjev sindrom*
Očesne bolezni	občasni	motnje vida (vključno s poslabšanim vidom), vnetje oči in vek, motnje solzenja
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus, vertigo
Srčne bolezni	občasni	kardiomiopatije (vključno s srčnim popuščanjem), ishemična obolenja koronarnih arterij, aritmije (vključno z atrijsko fibrilacijo), palpitacije
	redke	perikarditis, atrioventrikularni blok
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija
	občasni	krvavitev (na različnih mestih), hiperkoagulacija (vključno s tromboflebitisom in pljučno embolijo), sinkopa, edem (vključno s perifernim in facialnim edemom), ehimoze (vključno s hematonom in petehijami)
	redki	možganskožilni dogodek, arterioskleroza, Raynaudov sindrom, livedo reticularis telangiektazija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	astma in z njo povezani simptomi, plevralni izliv in simptomi, zamašene dihalne poti in vnetje, kašelj
	redki	intersticijska pljučna bolezen, pnevmonitis
Bolezni prebavil	pogosti	navzea
	občasni	ascites, gastrointestinalne razjede in perforacije, vnetje prebavil (možna različna mesta), stomatitis, dispepsija, napihnjenost, suha usta in žrelo
	redki	odinofagija, povečana motiliteta

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hepatitis (vključno s povečanimi vrednostmi jetrnih encimov)
	občasni	hepatopatija (vključno s cirozo), holestaza, povečane vrednosti bilirubina v krvi
	redki	holelitiaza
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
	občasni	alopecija, nov pojav ali poslabšanje psoriaze (vključno s palmoplantarno pustulozno psoriazo) in z njo povezani simptomi, dermatitis in ekcem, motnje žlez znojnic, razjede kože, fotosenzitivna reakcija, akne, razbarvanost kože, suha koža, motnje nohtov in nohtne posteljice
	redki	luščenje kože, bulozna obolenja, motnje v strukturi las, Stevens-Johnsonov sindrom**, multiformni eritem**, lihenoidne reakcije
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	mišična obolenja, povečane vrednosti kreatinske fosfokinaze v krvi
Bolezni sečil	občasni	okvarjeno delovanje ledvic, kri v urinu, obolenja mehurja in sečnice
	redki	nefropatija (vključno z nefritisom)
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	motnje menstrualnega cikla in materničnih krvavitev (vključno z amenorejo), obolenja dojk
	redki	motnje spolne funkcije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	pireksija, bolečina (na različnih mestih), astenija, pruritus (na različnih mestih), reakcije na mestu injiciranja
	občasni	občutek hladu, gripi podobno obolenje, spremembe v zaznavanju temperature, nočno potenje, vročinski oblivi
	redki	fistula (kjerkoli)
Preiskave	občasni	povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi, podaljšanje časa koagulacije
	redki	povečane vrednosti sečne kisline v krvi
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	občasni	poškodbe kože, upočasnjeno celjenje

*Te dogodke povezujejo s skupino zaviralcev TNF, vendar pa pogostnost pri zdravljenju s certolizumab pegolom ni znana.

**Te dogodke povezujejo s skupino zaviralcev TNF.

Občasno so pri zdravljenju z zdravilom Cimzia opazili pri drugih indikacijah naslednje neželene učinke: stenozo in obstrukcijo gastrointestinalnega trakta, splošno poslabšanje zdravja, spontani splav in azoospermijo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V s placebom nadzorovanih kliničnih študijah pri revmatoidnem artritisu je bila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cimzia, pogostnost novih okužb 1,03 na bolnikov-let, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 0,92 na bolnikov-let. Pojavljale so se predvsem okužbe zgornjih dihal, okužbe sečil in okužbe spodnjega dela dihal ter okužbe z virusom herpesa (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

V s placebom nadzorovanih kliničnih študijah pri revmatoidnem artritisu je bilo več primerov resnih okužb v skupini, ki je dobivala zdravilo Cimzia (0,07 na bolnikov-let; vsi odmerki) kot pa v skupini, ki je prejela placebo (0,02 na bolnikov-let). Med najpogostejšimi resnimi okužbami so bile pljučnica, tuberkuloza. Med resnimi okužbami so bile invazivne oportunistične okužbe (npr. pnevmocistoza,

glivični ezofagitis, nokardioza in diseminirani herpes zoster). Za povečano tveganje okužb ob daljši izpostavitvi ni dokazov (glejte poglavje 4.4).

Incidenca novih primerov okužb v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanih psorizae je bila 1,37 na bolnikov-let za bolnike, zdravljeni z zdravilom Cimzia, in 1,59 na bolnikov-let za bolnike, zdravljeni s placebom. Okužbe so bile pretežno okužbe zgornjih dihal in virusne okužbe (vključno z okužbami s herpesom). Incidenca redkih okužb je bila 0,02 na bolnikov-let za bolnike, zdravljeni z zdravilom Cimzia. Pri bolnikih, zdravljenih s placebom, niso poročali o resnih okužbah. Ni dokazov za povečano tveganje okužb z nadaljevanjem izpostavljenosti dalj časa.

Maligna in limfoproliferativna obolenja

Če ne upštevam nemelanomskega raka kože, so v okviru kliničnih študij za zdravilo Cimzia za revmatoidni artritis, v katerem je sodelovalo 4.049 bolnikov, opazili 121 malignih obolenj, vključno s 5 primeri limfoma, kar predstavlja 9,277 bolnikov-let. Limfom se je v okviru kliničnih študij za zdravilo Cimzia pri bolnikih z revmatoidnim artritisom pojavljal s stopnjo incidence 0,05 na 100 bolnikov-let, melanom pa s stopnjo 0,08 na 100 bolnikov-let (glejte poglavje 4,4). En primer limfoma so opazili v fazi III kliničnega preskušanja zdravljenja psoriatičnega artritisa.

Razen nemelanomskega kožnega raka so v kliničnih preskušanih psorizae z zdravilom Cimzia opazili 11 malignih obolenj, vključno z 1 primerom limfoma, pri skupaj 1112 zdravljenih bolnikih, kar predstavlja 2300 bolnikov-let.

Avtoimunost

V ključnih študijah pri revmatoidnem artritisu so bila ob koncu zdravljenja pri bolnikih, ki so bili pred zdravljenjem negativni, prisotna antinuklearna protitelesa, in sicer pri 16,7 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia, in pri 12 % tistih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so bili pred zdravljenjem negativni, so se pojavila protitelesa proti dvovijačni DNA in sicer pri 2,2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia, in pri 1,0% bolnikov, ki so dobivali placebo. V s placebom nadzorovanih in v odprtih sledilnih kliničnih študijah za revmatoidni artritis so občasno poročali o lupusu podobnem sindromu. V redkih primerih so poročali o stanjih, ki so posredovana preko imunskega sistema, vendar njihova vzročna povezanost z zdravilom Cimzia ni znana. Vpliv dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom Cimzia na razvoj avtoimunih bolezni ni znan.

Reakcije na mestu injiciranja

V s placebom nadzorovanih kliničnih študijah za revmatoidni artritis je pri 5,8 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, prišlo do reakcij na mestu injiciranja, kot so (eritem, srbenje, hematoma, bolečina, otekanje ali modrice), v skupini, ki je prejela placebo, pa je bilo takih bolnikov 4,8 %. Bolečino na mestu injiciranja so opazili pri 1,5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia, vendar v nobenem primeru ni bilo potrebno prekiniti zdravljenja.

Zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze

Pogostnost zvišanih vrednosti kreatin-fosfokinaze (CPK) je na splošno večja pri bolnikih z axSpA v primerjavi s populacijo z revmatoidnim artritisom (RA). Pogostnost je bila povečana tako pri bolnikih, ki so prejeli placebo (2,8 % pri axSpA in 0,4 % pri RA) kot tudi pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Cimzia (4,7 % pri axSpA in 0,8 % pri RA). V axSpA študiji so bila zvišanja CPK vrednosti večinoma blaga do zmerna, prehodne narave in neznanega kliničnega pomena, brez primerov prekinitve zdravljenja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Med kliničnimi študijami niso poročali o toksičnih učinkih, zaradi katerih bi bilo treba zdravljenje prekiniti ali spremeniti odmerek. Bolniki so prejeli ponavljajoče se odmerke do 800 mg subkutano in 20 mg/kg intravensko. V primerih prevelikega odmerjanja je bolnike priporočljivo pozorno spremljati zaradi možnosti pojava neželenih reakcij ali učinkov ter takoj uvesti simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje-nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- α),
oznaka ATC: L04AB05

Mehanizem delovanja

Zdravilo Cimzia ima visoko afiniteto za humani TNF- α in se veže z disociacijsko konstanto 90 pM. TNF- α je bistven provnetni citokin, ki ima osrednjo vlogo v procesu vnetja. Zdravilo Cimzia selektivno nevtralizira TNF- α (IC₉₀ za zaviranje humanega TNF- α v in vitro testu citotoksičnosti na mišjih fibrosarkomskih celicah L929 je 4 ng/ml), vendar pa ne nevtralizira limfotoksina α (TNF β).

Pokazali so, da zdravilo Cimzia v odvisnosti od odmerka nevtralizira membransko vezano in topno obliko humanega TNF- α . Inkubacija monocitov s certolizumab pegolom vodi do inhibicije z lipopolisaharidi inducirane tvorbe TNF- α in IL-1 β v humanih monocitih, ki je odvisna od odmerka.

Zdravilo Cimzia ne vsebuje dela protitelesa, ki lahko kristalizira (Fc) in je normalno prisotno v popolnem protitelesu, zato ne veže komplementa in ne povzroča od protiteles odvisne s celicami posredovane citotoksičnosti. Pri humanih monocitih ali limfocitih iz periferne krvi in vitro ne inducira apoptoze ali degranulacije nevtrofilcev.

Klinična učinkovitost

Revmatoidni artritis

Učinkovitost in varnost zdravila Cimzia so ocenili v 2 dvojno slepih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih, starih ≥ 18 let z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki je opredeljen v skladu z merili ACR (American College of Rheumatology), RA-I (RAPID 1) in RA-II (RAPID 2). V najmanj 9 primerih so bolniki imeli otečene in boleče sklepe ter aktivni revmatoidni artritis vsaj 6 mesecev pred začetkom zdravljenja. Zdravilo Cimzia so dobivali subkutano v kombinaciji s peroralnim MTX najmanj 6 mesecev ob stabilnih odmerkih najmanj 10 mg tedensko 2 meseca v obeh študijah. Z zdravilom Cimzia v kombinaciji z antirevmatiki DMARD, z izjemo MTX, ni izkušenj.

Učinkovitost in varnost zdravila Cimzia so ocenili v randomiziranem, s placebom nadzorovanem, dvojno slepem kliničnem preskušanju (C-EARLY) pri odraslih bolnikih z aktivnim RA, ki se predhodno niso zdravili z antirevmatiki DMARD. V preskušanju C-EARLY so imeli bolniki, stari ≥ 18 let, v ≥ 4 primerih otečene in boleče sklepe ter postavljeno diagnozo zmernega do hudega RA znotraj 1 leta (kot določajo klasifikacijskih kriteriji ACR/Evropska liga proti revmatizmu (EULAR) iz leta 2010). Bolniki so imeli povprečni čas od postavitve diagnoze 2,9 meseca in se še niso zdravili z antirevmatiki DMARD (vključno z MTX). Pri zdravilu Cimzia kot tudi pri placebo, se je zdravljenje z MTX začelo 0. teden (10 mg/teden), odmerek so povečevali do največjega sprejemljivega odmerka do 8. tedna (dovoljeno: najmanjši: 15 mg/teden, največji: 25 mg/teden) ter vzdrževali tekom študije (povprečni odmerek MTX po 8. tednu je bil pri placebo 22,3 mg/teden, pri zdravilu Cimzia pa 21,1 mg/teden).

Preglednica 2 Opis klinične študije

Številka študije	Številka bolnika	Režim odmerjanja učinkovine	Cilji študije
RA-I (52 tednov)	982	400 mg (0,2,4 tedni) z MTX 200 mg ali 400 mg vsak drugi teden z MTX	Ovrednotenje obravnavanja znakov in simptomov ter zaviranja strukturnih poškodb. Primarna končna cilja: ACR 20 po 24 tednih in spremembe mTSS glede na izhodiščno vrednost po 52 tednih
RA-II (24 tednov)	619	400 mg (0,2,4 tedni) z MTX 200 mg ali 400 mg vsak drugi teden z MTX	Ovrednotenje obravnavanja znakov in simptomov ter zaviranja strukturnih poškodb. Primarni cilj: ACR 20 po 24 tednih
C-EARLY (do 52 tednov)	879	400 mg (0,2,4 tedni) z MTX 200 mg vsak drugi teden z MTX	Ovrednotenje obravnavanja znakov in simptomov ter zaviranja strukturnih poškodb pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili z DMARD. Primarni cilj: delež oseb v trajnejši remisiji * po 52 tednih

mTSS: modificirani celotni seštevek po Sharpu

* Trajnejša remisija po 52 tednih je določena kot DAS28[ESR] < 2,6 po 40 tednih in po 52 tednih.

Znaki in simptomi

Rezultati kliničnih študij RA-I in RA-II so prikazani v preglednici 3. V primerjavi s placebom so bili v obeh kliničnih študijah doseženi statistično pomembnejši odzivi ACR 20 in ACR 50 po 1 oziroma 2 tednih. Odzivi so se ohranili do 52. tedna (RA-I) in do 24. tedna (RA-II). Od 783 bolnikov, ki so bili na začetku randomizirano izbrani za aktivno zdravljenje v študiji RA-I, jih je 508 zaključilo 52-tedensko s placebom nadzorovano zdravljenje in vstopilo v odprto podaljšek študije. Od teh jih je 427 zaključilo 2-letno odprto sledilno študijo in bilo celotno izpostavljeno zdravlilu Cimzia 148 tednov. Opazovana ACR20 hitrost odziva je bila 91 %. Zmanjšanje (RA-I) glede na izhodiščno vrednosti v DAS28 (ESR) je bilo v primerjavi s placebom prav tako pomembno večje ($p < 0,001$) po 52 tednih (RA-I) oz. 24 tednih (RA-II) ter se je ohranjalo 2 leti v odprtem podaljškju študije RA-I.

Preglednica 3 Odziv ACR v kliničnih študijah RA-I in RA-II

Odziv	Študija RA-I Kombinacija z metotreksatom (24. in 52. teden)		Študija RA-II Kombinacija z metotreksatom (24. teden)	
	Placebo + MTX n = 199	Cimzia 200 mg + MTX vsak drugi teden n = 393	Placebo + MTX n = 127	Cimzia 200 mg + MTX vsak drugi teden n = 246
ACR 20 24. teden 52. teden	14% 13%	59%** 53%**	9% navedba smiselno ni potrebna	57%** navedba smiselno ni potrebna
ACR 50 24. teden 52. teden	8% 8%	37%** 38%**	3% navedba smiselno ni potrebna	33%** navedba smiselno ni potrebna
ACR 70 24. teden 52. teden	3% 4%	21%** 21%**	1% navedba smiselno ni potrebna	16%* navedba smiselno ni potrebna
Klinično pomemben odziv ^a	1%	13%**		

Cimzia v primerjavi s placebom: * $p \leq 0,01$, ** $p < 0,001$

^a Klinično pomemben odziv definiramo kot doseganje odziva ACR 70 ob vsakem ocenjevanju v neprekinjenem obdobju 6 mesecev.

p-vrednosti po Waldu so navedene za primerjavo zdravil ob uporabi logistične regresije s faktorji za zdravljenje in regijo.

Odziv v odstotkih na osnovi števila posameznikov, ki so prispevali podatke (n) za ta cilj in čas, ki se lahko razlikuje od N.

Preskušanje C-EARLY je izpolnilo svoje primarne in ključne sekundarne cilje. Ključni rezultati so predstavljeni v tabeli 4.

Preglednica 4 Preskušanje C-EARLY: Delež bolnikov s trajnejšo remisijo in trajnejšo manjšo aktivnostjo bolezni v 52. tednu

Odziv	Placebo+MTX n = 213	Cimzia 200 mg + MTX n = 655
Trajnejša remisija* (DAS28(ESR) < 2,6 po 40 tednih in 52 tednih)	15,0 %	28,9%**
Trajnejša manjša aktivnost bolezni (DAS28(ESR) ≤ 3,2 po 40 tednih in 52 tednih)	28,6 %	43,8%**

* Primarni cilj preskušanja C-EARLY (do 52. tedna)

Popolna analiza, imputacija manjkajočih podatkov za bolnike

**Cimzia+MTX v primerjavi s placebo + MTX: $p < 0,001$

p vrednost je bila ocenjena z logistično regresijskim modelom s faktorji za zdravljenje, področje in čas od diagnoze RA v izhodiščni vrednosti (≤ 4 mesecev v primerjavi z > 4 mesecev)

Bolniki, ki so prejeli zdravilo Cimzia in MTX, so imeli večje zmanjšanje vrednosti DAS 28 (ESR) glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo in MTX, v obdobju od 2. tedna do 52. tedna ($p < 0,001$ pri vsakem obisku). Ocena remisije (DAS28(ESR) < 2,6), manjše aktivnosti bolezni (DAS28(ESR) ≤ 3,2), ACR50 in ACR70 ob obisku je pokazala, da je zdravljenje z zdravilom Cimzia in MTX vodilo do hitrejšega in večjega odziva kot zdravljenje s PBO in MTX. Ti rezultati so bili pridobljeni v 52 tednih zdravljenja bolnikov, ki se predhodno niso zdravili z DMARD.

Radiografski odziv

V okviru študije RA-I so radiografsko vrednotili strukturne poškodbe sklepov in jih izrazili kot spremembo mTSS in njenih komponent, ocene erozije in ocene zožitve sklepne špranje (JSN) po 52. tednu v primerjavi z izhodiščno vrednostjo. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cimzia, je bil po 24. oziroma 52. tednu obseg napredovanja bistveno manjši kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo (glejte preglednico 5). V skupini, ki je prejela placebo, pri 52 % bolnikov po 52 tednih ni bilo napredovanja (mTSS ≤ 0,0) v primerjavi z 69 % v skupini, ki je dobivala zdravilo Cimzia 200 mg.

Preglednica 5 Spremembe po 12 mesecih v študiji RA-I

	Placebo + MTX n = 199 Srednja vrednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX n = 393 Srednja vrednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Srednja razlika
mTSS			
52. teden	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Ocena erozije			
52. teden	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
Ocena JSN			
52. teden	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-vrednosti so bile $< 0,001$ za mTSS in oceno erozije ter $\leq 0,01$ za oceno JSN. ANCOVA je bila prilagojena rangiranim spremembam glede na izhodiščno vrednost za vsako meritev, pri čemer sta bila regija in zdravilo faktorja, izhodiščna vrednost razvrstitve pa sospremenljivka.

Od 783 bolnikov, ki so bili na začetku randomizirano izbrani za aktivno zdravljenje v študiji RA-I, jih je 508 zaključilo 52-tedensko s placebom nadzorovano zdravljenje in vstopilo v odprt podaljšek študije. Trajno zaviranje napredovanja strukturnih poškodb je bilo opaziti v subpopulaciji

449 bolnikov, ki so se vsaj 2 leti zdravili z zdravilom Cimzia (RA I in odprti podaljšek študije) in so ovrednotili rezultate v obdobju 2 let.

V C-EARLY je prišlo v 52. tednu (glejte preglednico 6) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cimzia in MTX, do zaviranja radiografske progresije v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo in MTX. V skupini, ki je v 52. tednu prejela placebo in MTX je bilo 49,7 % bolnikov brez radiografske progresije (spremembe v mTSS $\leq 0,5$), v skupini, ki je prejela zdravilo Cimzia in MTX, je bilo 70,3 % bolnikov brez radiografske progresije.

Preglednica 6 Radiografske spremembe v 52. tednu pri preskušanju C-EARLY

	Placebo + MTX n = 163 Srednja vrednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX n = 528 Srednja vrednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Razlika*
mTSS 52. teden	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Ocena erozije 52. teden	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
Ocena JSN 52. teden	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Radiografski prikaz z linearno ekstrapolacijo.

* Hodges-Lehmann točka ocene razlike in 95 % asimptotski (Moses) interval zaupanja.

**Cimzia+MTX v primerjavi s placebo+MTX $p < 0.001$.

p vrednost je bila ocenjena iz modela ANCOVA s faktorji za zdravljenje, področje in čas od diagnoze RA v izhodiščni vrednosti (≤ 4 mesecev v primerjavi z > 4 mesecev) in izhodiščno vrednostjo kot kovariata.

Odziv v obliki fizične funkcije in z zdravstvenim stanjem povezani izidi

V študijah RA-I in RA-II je bilo v primerjavi s placebom od 1. tedna do konca študij opaziti pomembno izboljšanje fizične funkcije, ki so jo pri bolnikih, ki so dobivali zdravila Cimzia, ovrednotili z indeksom nezmožnosti na osnovi vprašalnika za oceno zdravstvenega stanja (Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)), ter utrujenosti po lestvici FAS. V obeh kliničnih študijah so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cimzia, na osnovi uporabe vprašalnika o splošnem zdravstvenem stanju SF-36 poročali o pomembnem izboljšanju rezultatov v vseh domenah. Izboljšanje fizične funkcije in HRQoL se je ohranilo 2 leti v odprtem podaljšku klinične študije RA-I. Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Cimzia, so v primerjavi s skupino, ki je dobivala placebo, poročali o statistično pomembnem izboljšanju rezultatov, ki so jih merili z vprašalnikom WPS (Work Productivity Survey).

V preskušanju C-EARLY so bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia in MTX poročali o značilnih izboljšanjih glede bolečine v 52. tednu v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in MTX, kar je bilo ocenjeno z oceno bolečine pri bolnikih z artritisom (PAAP - Patient Assessment of Arthritis Pain), - 48,5 v primerjavi z - 44,0 (srednja vrednost najmanjših kvadratov) ($p < 0,05$).

DoseFlex klinično preskušanje

Za zdravilo Cimzia so v primerjavi s placebom ocenjevali učinkovitost in varnost dveh režimov odmerjanja (200 mg vsaka 2 tedna in 400 mg vsake 4 tedne) v 18-tedenskem, odprtem, uvajalnem obdobju in v 16-tedenskem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju pri odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, diagnosticiranim v skladu z merili ACR, ki so se nezadostno odzvali na MTX.

Bolniki so prejeli polnilni odmerek zdravila Cimzia 400 mg na začetku zdravljenja, 2. in 4. teden, ki mu je sledilo 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna med začetnim odprtim obdobjem. Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje (dosegli ACR 20) v 16. tednu, so od 18. tedna naprej nadaljnjih 16 tednov naključno prejeli 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna, 400 mg zdravila Cimzia vsake 4 tedne ali placebo v kombinaciji z MTX (celoten čas preskušanja: 34 tednov). Te 3 skupine so bile dobro uravnotežene glede kliničnega odziva po aktivnem začetnem uvajalnem obdobju (ACR 20: 83-84 % v 18. tednu).

Primarni cilj študije je bil odziv ACR 20 v 34. tednu. Rezultati 34. tedna so prikazani v Preglednici 7. Oba režima odmerjanja zdravila Cimzia sta v 34. tednu pokazala konstanten klinični odziv, ki je bil statistično značilen v primerjavi s placebom. ACR 20 je bil dosežen pri obeh odmerjanjih zdravila Cimzia, pri 200 mg vsaka 2 tedna kot tudi pri 400 mg vsake 4 tedne.

Preglednica 7 Odziv ACR v 34. tednu DoseFlex kliničnega preskušanja

Režim zdravljenja od 0. do 16. tedna	Cimzia 400 mg + MTX 0., 2. in 4. teden, nadaljevanje s Cimzia 200 mg + MTX vsaka 2 tedna		
randomiziran, dvojno slep režim zdravljenja od 18. do 34. tedna	Placebo + MTX	Cimzia 200 mg + MTX vsaka 2 tedna	Cimzia 400 mg + MTX vsake 4 tedne
	n = 69	n = 70	n = 69
ACR 20 p-vrednost*	45 % N/A	67 % 0,009	65 % 0,017
ACR 50 p-vrednost*	30 % N/A	50 % 0,020	52 % 0,010
ACR 70 p-vrednost*	16 % N/A	30 % 0,052	38 % 0,005

N/A: Navedba smiselno ni potrebna.

*Waldove p-vrednosti za zdravilo Cimzia 200 mg v primerjavi s placebom in za zdravilo Cimzia 400 mg v primerjavi s placebom so ocenjene z logistično regresijo s faktorji za zdravljenje

Aksialni spondiloartritis (podskupine z neradiografskim aksialnim spondiloartritisom in ankilozirajočim spondilitisom)

AS001

Učinkovitost in varnost zdravila Cimzia so ocenili v multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanim preskušanjem (AS001) pri 325 bolnikih, starih ≥ 18 let, s pojavom aktivnega aksialnega spondiloartritisa v zadnjih 3 mesecih, ki je bil določen po kriterijih ocene v spondiloartritičnem mednarodnem združenju (ASAS - Assessment of Spondyloarthritis International Society) za aksialni spondiloartritis. Celotna populacija z aksialnim spondiloartritisom, vključuje podpopulaciji z ali brez (neradiografski aksialni spondiloartritis [nr-axSpA]) radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis (AS) (znan tudi kot radiografski aksialni spondiloartritis). Bolniki so imeli aktivno bolezen določeno z Bathovim indeksom bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 , spinalno bolečino ≥ 4 , ocenjeno s številčno lestvico (NRS) z vrednostmi od 0 do 10, in zvišan CRP ali sakroilitis, dokazan z magnetno resonanco (MRI). Bolniki prav tako niso prenašali ali so imeli neustrezen odziv na vsaj en NSAID. Celokupno je 16 % bolnikov že predhodno uporabljalo zaviralce TNF. Bolnike so zdravili s polnilnim odmerkom zdravila Cimzia 400 mg na začetku zdravljenja, po 2 in 4 tednih ali s placebom (v obeh krakih študije), kateremu je sledilo 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna ali 400 mg zdravila Cimzia vsake 4 tedne, ali s placebom. 87,7 % bolnikov je sočasno prejelo NSAID. Primarni cilj študije učinkovitosti je bil odziv ASAS20 v 12. tednu.

24-tedenskemu dvojno slepemu, s placebom nadzorovanim obdobju zdravljenja je sledilo 24-tedensko za odmerek slepo obdobje in 156-tedensko obdobje odprtega zdravljenja. Najdaljše trajanje študije je bilo 204 tednov. Vsi bolniki so v za odmerek slepem obdobju in v obdobju odprtega zdravljenja prejeli zdravilo Cimzia. 199 preiskovancev (61,2 % od naključno izbranih preiskovancev) je zaključilo študijo v 204. tednu.

Ključni rezultati glede učinkovitosti

V kliničnem preskušanju AS001 je v 12. tednu 58 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna in 64 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cimzia 400 mg vsake 4 tedne, doseglo odziv ASAS20 v primerjavi z 38 % bolnikov, ki so prejeli placebo ($p < 0,01$). V celotni populaciji je bil delež odzivov ASAS20 klinično pomemben in značilno višji pri vsakem obisku od

1. tedna do 24. tedna ($p \leq 0,001$ pri vsakem obisku) v skupini, ki je prejela zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna in v skupini, ki je prejela zdravilo Cimzia 400 mg vsake 4 tedne, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. V 12. tednu in 24. tednu je bil delež bolnikov z odzivom ASAS40 večji v skupini, ki je prejela zdravilo Cimzia, kot v skupini, ki je prejela placebo.

Podobni rezultati so bili dobljeni pri podpopulaciji z ankilozirajočim spondilitisom in neradiografskim aksialnim spondiloartritisom. Pri ženskah so bili odzivi ASAS20 v primerjavi s placebom statistično značilno različni po 12. tednu.

V celotni populaciji in tudi v podpopulacijah je bilo izboljšanje ASAS 5/6, delna remisija in BASDAI-50 statistično značilno v 12. tednu in 24. tednu ter je trajalo vse do 48. tedna. Ključni rezultati glede učinkovitosti pri kliničnem preskušanju AS001 so prikazani v Preglednici 8.

Med bolniki, ki so ostali v študiji, je izboljšanje v vseh prej omenjenih ključnih rezultatih učinkovitosti trajalo do 204. tedna, tako pri celotni populaciji kot tudi v podpopulacijah.

Preglednica 8 Ključni rezultati glede učinkovitosti pri kliničnem preskušanju AS001 (delež bolnikov)

Parametri	ankilozirajoči spondilitis		neradiografski aksialni spondiloartritis		aksialni spondiloartritis celotna populacija	
	Placebo n = 57	Cimzia vsi režimi odmerjanja ^(a) n = 121	Placebo n = 50	Cimzia vsi režimi odmerjanja ^(a) n = 97	Placebo n = 107	Cimzia vsi režimi odmerjanja ^(a) n = 218
ASAS20^(b,c)						
12. teden	37 %	60 %*	40 %	61%*	38 %	61 %**
24. teden	33 %	69 %**	24 %	68 %**	29 %	68 %**
ASAS40^(c,d)						
12. teden	19 %	45 %**	16 %	47 %**	18 %	46 %**
24. teden	16 %	53 %**	14 %	51 %**	15 %	52 %**
ASAS 5/6^(c,d)						
12. teden	9 %	42 %**	8 %	44 %**	8 %	43 %**
24. teden	5 %	40 %**	4 %	45 %**	5 %	42 %**
Delno izboljšanje^(c,d)						
12. teden	2 %	20 %**	6 %	29 %**	4 %	24 %**
24. teden	7 %	28 %**	10 %	33 %**	9 %	30 %**
BASDAI 50^(c,d)						
12. teden	11 %	41 %**	16 %	49 %**	13 %	45 %**
24. teden	16 %	49 %**	20 %	57 %**	18 %	52 %**

^(a) Cimzia vsi režimi odmerjanja = rezultati pri odmerjanju zdravila Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna po prejemanju polnilnega odmerka 400 mg na začetku zdravljenja, drugi in četrti teden ter rezultati pri odmerjanju zdravila Cimzia 400 mg vsake 4 tedne po prejemanju polnilnega odmerka na začetku zdravljenja, drugi in četrti teden

^(b) Rezultati iz naključnega vzorca

^(c) Waldove p-vrednosti so citirane za primerjavo zdravljenj. Pri tem je bila uporabljena logistična regresija s faktorji za zdravljenje in področje.

^(d) celotna analiza

NA = ni na voljo

* $p \leq 0,05$, zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom

** $p < 0,001$, zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom

Spinalna mobilnost

Spinalna mobilnost je bila ocenjena v dvojno slepem, s placebom nadzorovanim obdobjem z uporabo BASMI v različnih časovnih točkah, in sicer na začetku zdravljenja, 12. teden in 24. teden. Klinično pomembne in statistično značilne spremembe pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, so se pokazale pri vsakem nadaljnjem obisku. Razlike v placebo skupini so bile večje pri nr-axSpA kot pri AS podpopulaciji, kar je lahko posledica manjših kroničnih strukturnih sprememb pri nr-axSpA bolnikih.

Izboljšanje BASMI linearnih rezultatov je bilo doseženo v 24. tednu in je trajalo do 204. tedna pri bolnikih, ki so ostali v študiji.

Odziv v obliki fizične funkcije in z zdravstvenim stanjem povezani izidi

V primerjavi s placebom so bolniki pri AS001 kliničnem preskušanju, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, poročali o značilnih izboljšanjih telesnih funkcij, ocenjeno z BASFI, in značilnih izboljšanjih bolečine, ocenjeno s številčno lestvico (NRS) za celotno in nočno bolečino v križu. Bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, so poročali o značilnih izboljšanjih glede utrujenosti, ocenjeno z BASDAI indeksom-parameter utrujenost, in značilnih izboljšanjih kakovosti življenja v povezavi z zdravjem, ocenjeno z indeksom QoL za ankilozirajoči spondilitis (ASQoL) in na podlagi ocene telesne in duševne komponente SF-36. Vse rezultate so primerjali s placebom. V primerjavi s placebom so bolniki z aksialnim spondiloartritisom, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, v študiji o produktivnosti pri delu poročali o značilnih izboljšanjih produktivnosti pri delu in v gospodinjstvu. Za bolnike, ki so ostali v študiji, je izboljšanje v vseh prej omenjenih rezultatih trajalo v veliki meri do 204. tedna.

Zaviranje vnetja z magnetno resonanco (MRI)

V podštudiji, ki je vključevala 153 bolnikov, so v 12. tednu z magnetno resonanco ocenjevali znake vnetja, izraženo kot sprememba od izhodišča po lestvici SPARCC (Kanadski raziskovalni konzorcij za spondiloartritis) za sakroiliakalne sklepe in po lestvici ASspiMRI-a iz Berlinske modifikacijske metode za hrbtenico. Pomembno zmanjšanje znakov vnetja sakroiliakalnih sklepov in hrbtenice so opazili v 12. tednu pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia (skupina z vsemi odmerki), pri celotni populaciji z aksialnim spondiloartritisom in tudi v podpopulacijah z ankilozirajočim spondilitisom ter neradiografskim aksialnim spondiloartritisom.

Med bolniki, ki so ostali v študiji, in so imeli tako osnovne vrednosti kot tudi vrednosti v 204. tednu, je inhibicija vnetnih znakov v sakroiliakalnih sklepih (n=72) in hrbtenici (n=82) trajala do 204. tedna pri celotni populaciji z aksialnim spondiloartritisom kot tudi pri podpopulacijah z AS in nr-axSpA.

C-OPTIMISE

Učinkovitost in varnost zmanjšanja odmerka in prekinitev zdravljenja pri bolnikih s trajnejšo remisijo so ocenili pri odraslih bolnikih (18-45 let) z zgodnjim aktivnim axSpA (trajanje simptomov manj kot 5 let), rezultatom ASDAS $\geq 2,1$ (in podobnimi vključitvenimi kriteriji kot v študiji AS001) in ki so imeli neustrezen odziv na vsaj 2 NSAID ali NSAID niso prenašali ali je bila njihova uporaba kontraindicirana. Bolniki so zajemali podpopulaciji AS in nr-axSpA populacije axSpA in so bili vključeni v odprto uvajalno 48-tedensko obdobje (del A), v katerem so prejeli 3 polnilne odmerke zdravila Cimzia 400 mg v 0., 2. in 4. tednu, kateremu je sledilo dajanje zdravila Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna od 6. do 46. tedna.

Bolniki, ki so dosegli trajnejšo remisijo (opredeljeno kot neaktivna bolezen [ASDAS $< 1,3$] v najmanj 12-tedenskem obdobju) in so bili v 48. tednu še vedno v remisiji, so bili randomizirani v del B in so 48 tednov prejeli zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna (N = 104), zdravilo Cimzia 200 mg vsake 4 tedne (zmanjšanje odmerka, N = 105) ali placebo (prekinitev zdravljenja, N = 104).

Primarna spremenljivka učinkovitosti je bil odstotek bolnikov, pri katerih v delu B bolezen ni izbruhnila.

Bolniki, pri katerih je v delu B bolezen izbruhnila, tj. ki so imeli ASDAS $\geq 2,1$ ob 2 zaporednih obiskih ali ASDAS $> 3,5$ ob katerem koli obisku v delu B, so vsaj 12 tednov prejeli izhodno zdravljenje z zdravilom Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna (s polnilnim odmerkom zdravila Cimzia 400 mg v 0., 2. in 4. tednu pri bolnikih, zdravljenih s placebom).

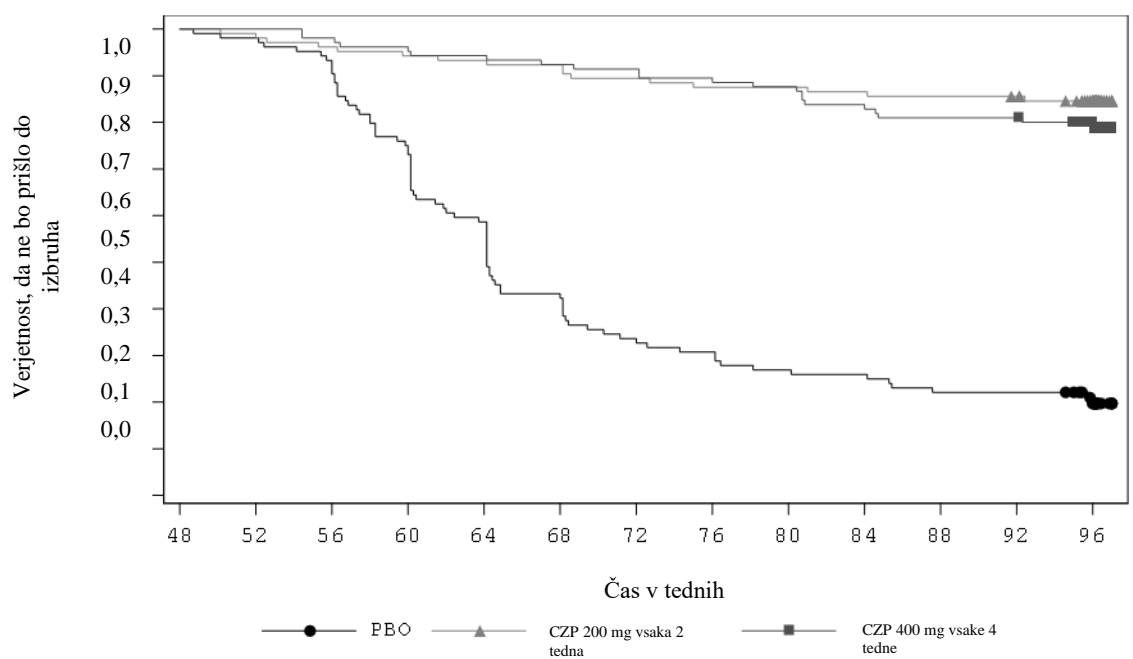
Klinični odziv

Odstotek bolnikov, ki so v 48. tednu v delu A dosegli trajnejšo remisijo, je bil 43,9 % za celotno populacijo axSpA in je bil podoben kot v podpopulacijah nr-axSpA (45,3 %) in AS (42,8 %).

Med bolniki, randomiziranimi v del B (N = 313), se pri statistično značilnem ($p < 0,001$; NRI) večjem deležu bolnikov ni pojavil izbruh bolezni pri nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna (83,7 %) ali zdravilom Cimzia 200 mg vsake 4 tedne (79,0 %) v primerjavi s prekinitvijo zdravljenja (20,2 %).

Razlika v času do izbruha med skupino zdravljenja s prekinitvijo in katero od skupin zdravljenja z zdravilom Cimzia je bila statistično značilna ($p < 0,001$ za vsako primerjavo) in klinično pomembna. V skupini s placebom so se izbruhi začeli približno 8 tednov po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Cimzia, večina izbruhov pa se je pojavila v 24 tednih od prekinitve zdravljenja (slika 1).

Slika 1 Kaplan-Meierjeva krivulja časa do izbruha



Uporabljena je bila imputacija za neodzivne (NRI, non responder imputation); rezultati so za randomizirani nabor
Opomba: čas do izbruha je bil opredeljen kot datum od randomizacije do datuma izbruha. Za sodelujoče v študiji, pri katerih ni prišlo do izbruha, je bil čas do izbruha cenzuriran na datum obiska v 96. tednu.
Kaplan-Meierjev prikaz je bil skrajšan na 97 tednov, ko je v študiji ostalo < 5 % sodelujočih.

Rezultati za del B so predstavljeni v preglednici 9.

Preglednica 9 Vzdrževanje kliničnega odziva v delu B v 96. tednu

Opazovani dogodki	Placebo (prekinitvev zdravljenja) N = 104	CIMZIA 200 mg vsaka 2 tedna N = 104	CIMZIA 200 mg vsake 4 tedne N = 105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Izhodišče za del B (48. teden)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
96. teden	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Izhodišče za del B (48. teden)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
96. teden	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
Sprememba BASDAI od izhodišča dela B (48. teden), povprečje LS (SE)²			
96. teden	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
Sprememba ASDAS od izhodišča dela B (48. teden), povprečje LS (SE)²			
96. teden	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Uporabljena je bila imputacija za neodzivne (NRI, non responder imputation); rezultati so za randomizirani nabor

² Uporabljen je bil mešani model s ponavljajočimi se meritvami (MMRM, mixed model with repeated measures); rezultati so za randomizirani nabor

ASDAS-MI = ocena aktivnosti boleznj ankilozirajočega spondilitisa, ki je pokazala pomemben napredek (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement); ASAS: ocena v spondiloartritičnem mednarodnem združenju; ASAS40 = ASAS40 % merila odziva; SE = standardna napaka;

Opomba: pomemben napredek ASDAS je opredeljen kot zmanjšanje od izhodišča $\geq 2,0$.

Opomba: izhodišče za del A je bilo uporabljeno kot referenca za opredelitev spremenljivk kliničnega izboljšanja ASDAS in spremenljivk ASAS

* Nominalno $p < 0,001$, CIMZIA v primerjavi s placebom

Zaviranje vnetja, vidno z magnetno resonanco (MRI)

V delu B so znake vnetja ocenili z MRI v 48. tednu in v 96. tednu in jih izrazili kot spremembo od izhodišča po lestvici SIJ SPARCC in ASspiMRI-a iz Berlinske modifikacijske metode. Bolniki, ki so imeli v 48. tednu trajnejšo remisijo, vnetja niso imeli ali je bilo majhno, pomembnega povečanja vnetja pa v 96. tednu niso opazili ne glede na skupino zdravljenja.

Ponovno zdravljenje bolnikov, pri katerih se je pojavil izbruh

V delu B je imelo 70 % (73/104) bolnikov, zdravljenih s placebom, 14 % (15/105) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Cimzia 200 mg vsake 4 tedne in 6,7 % (7/104) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna izbruh in so bili nato zdravljeni z zdravilom Cimzia 200 vsaka 2 tedna.

Vsi od 15 bolnikov, pri katerih se je izbruh pojavil v skupini, dodeljeni za zdravilo Cimzia 200 mg vsake 4 tedne, so dokončali 12-tedensko rešilno zdravljenje z zdravilom Cimzia in so imeli na voljo podatke ASDAS, od katerih jih je 12 (80 %) imelo nizko aktivno ali neaktivno bolezen po ASDAS (tj. vsi ASDAS $< 2,1$) po 12. tednih ponovne uvedbe odprtega zdravljenja.

Od 73 bolnikov, pri katerih je prišlo do izbruha v skupini, dodeljeni prekinitvi zdravljenja, jih je 71 dokončalo 12-tedensko rešilno zdravljenje z zdravilom Cimzia in so imeli na voljo podatke ASDAS, od katerih jih je 64 (90 %) jih je imelo nizko aktivno ali neaktivno bolezen po ASDAS (tj. vsi ASDAS $< 2,1$) po 12. tednih ponovne uvedbe odprtega zdravljenja.

Na podlagi rezultatov iz študije C-OPTIMISE se lahko po enoletnem zdravljenju z zdravilom Cimzia pri bolnikih s trajnejšo remisijo razmisli o zmanjšanem vzdrževalnem odmerku (glejte poglavje 4.2). Prekinitev zdravljenja z zdravilom Cimzia je povezana z večjim tveganjem za izbruh.

Neradiografski aksialni spondiloarthritis (nr-axSpA)

Učinkovitost in varnost zdravila Cimzia sta bili ocenjeni v 52-tedenski multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (AS0006) pri 317 bolnikih, starih ≥ 18 let, s pojavom aksialnega spondiloartritisa, nastalega v odrasli dobi, in bolečinami v križu vsaj 12 mesecev. Bolniki so morali izpolnjevati kriterije ASAS za nr-axSpA (niso vključevali družinske anamneze in dobrega odziva na NSAID) in so imeli objektivne znake vnetja z zvišano koncentracijo C-reaktivnega proteina (CRP) nad zgornjo mejo normalne vrednosti in/ali sakroiliitis, dokazan z magnetno resonanco (MRI), kar kaže na vnetno bolezen [pozitivni CRP ($> \text{ULN}$) in/ali pozitivna MRI], vendar brez trdnega radiografskega dokaza za strukturne poškodbe v sakroiliikalnih sklepih. Bolniki so imeli aktivno bolezen po indeksu BASDAI ≥ 4 in bolečino v križu ≥ 4 , ocenjeno s številčno lestvico (NRS) z vrednostmi od 0 do 10. Bolniki prav tako niso prenašali ali so imeli neustrezen odziv na vsaj dve zdravili NSAID. Bolnike so zdravili s placebom ali s polnilnim odmerkom 400 mg zdravila Cimzia na začetku zdravljenja, 2. in 4. teden, čemur je sledilo 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna. Uporaba in prilagoditev odmerka zdravil za standardno oskrbo (npr. zdravila NSAID, DMARD, kortikosteroidi, analgetiki) je bila dovoljena kadarkoli. Primarna spremenljivka učinkovitosti je bila ocena aktivnosti boleznin ankilozirajočega spondilitisa, ki je pokazala pomemben napredek (ASDAS-MI) v 52. tednu. Odziv ASDAS-MI je bil opredeljen kot zmanjšanje ASDAS (izboljšanje) $\geq 2,0$ glede na izhodiščno vrednost ali kot doseganje najnižje možne ocene. ASAS 40 je bil opredeljen kot sekundarni cilj.

Na začetku študije je imelo 37 % in 41 % bolnikov zelo aktivno bolezen (ASDAS $\geq 2,1$, $\leq 3,5$) in 62 % ter 58 % bolnikov izjemno aktivno bolezen (ASDAS $> 3,5$) ločeno v skupini, ki je prejela zdravilo Cimzia, in skupini, ki je prejela placebo.

Klinični odziv

Študija AS0006, ki je bila izvedena pri osebah brez radiografskih znakov vnetja v sakroiliikalnih sklepih, je potrdila učinek, ki je bil predhodno dokazan v tej podskupini v študiji AS001.

V 52. tednu je statistično pomemben večji delež bolnikov, zdravljenih z zdravilom Cimzia, dosegel odziv ASDAS-MI v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Bolniki, ki so prejeli zdravilo Cimzia, so v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, izkazali tudi izboljšanja pri več komponentah aktivnosti boleznin aksialnega spondiloartritisa, vključno s CRP. V 12. in 52. tednu so bili odzivi ASAS 40 bistveno večji kot pri placebo. Ključni izsledki so predstavljeni v Preglednici 10.

Preglednica 10 Odzivi ASDAS-MI in ASAS 40 v AS0006 (odstotek bolnikov)

Parametri	Placebo n = 158	Cimzia^a 200 mg vsaka 2 tedna n = 159
ASDAS-MI 52. teden	7 %	47 %*
ASAS 40 12. teden	11 %	48 %*
52. teden	16 %	57 %*

^a Odmerjanje zdravila Cimzia vsaka 2 tedna po prejemanju polnilnega odmerka 400 mg na začetku zdravljenja, 2. in 4. teden.

* $p < 0,001$

Vsi odstotki odražajo delež bolnikov, ki so se odzvali na kompletno analizo.

V 52. tednu je bil delež bolnikov, ki so dosegli neaktivno bolezen po kriteriju ASDAS (ASDAS < 1,3), 36,4 % v skupini, ki je prejela zdravilo Cimzia, v primerjavi s 11,8 % za skupino, ki je prejela placebo.

V 52. tednu so bolniki, zdravljeni z zdravilom Cimzia, pokazali klinično pomembno izboljšanje MASES v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (sprememba povprečne razlike od začetne vrednosti je znašala -2,4 pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Cimzia in -0,2 pri bolnikih, ki so prejeli placebo).

Psoriatični artritis

Učinkovitost in varnost zdravila Cimzia so ocenili v multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju (PsA001) pri 409 bolnikih, starih ≥ 18 let, s pojavom aktivnega psoriatičnega artritisa v zadnjih 6 mesecih, ki je bil določen po kriterijih ocene za psoriatični artritis (CASPAR). Bolniki so imeli ≥ 3 otekle in boleče sklepe ter zvišane reaktante akutne faze. Bolniki so imeli tudi aktivne psoriatične lezije na koži ali dokumentirano psoriaro v anamnezi in se niso odzvali na zdravljenje z 1 ali več DMARD. Predhodno zdravljenje z zaviralci TNF je bilo dovoljeno in 20 % bolnikov je bilo predhodno zdravljenih z zaviralci TNF. Bolniki so prejeli polnilni odmerek 400 mg zdravila Cimzia na začetku zdravljenja, 2. in 4. teden (v obeh krakih študije) ali placebo, kateremu je sledilo 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna ali 400 mg vsake 4 tedne ali placebo vsaka 2 tedna. 72,6 % bolnikov je sočasno prejelo NSAID in 70,2 % konvencionalne DMARD. Dva primarna cilja študije sta bila odstotki bolnikov, ki so imeli odziv ACR 20 v 12. tednu, in sprememba od začetnega stanja v modificirani celotni Sharpovi oceni (mTSS) v 24. tednu. Učinkovitost in varnost zdravila Cimzia nista bili posebej analizirani pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, pri katerih so bili prevladujoči simptomi sakroiliitis ali aksialni spondiloartritis. 24-tedenskemu dvojno slepemu, s placebom nadzorovanemu obdobju zdravljenja je sledilo 24-tedensko za odmerek slepo obdobje in 168-tedensko obdobje odprtega zdravljenja. Najdaljše trajanje študije je bilo 216 tednov. Vsi bolniki so v za odmerek slepem obdobju in v obdobju odprtega zdravljenja prejeli zdravilo Cimzia. 264 preiskovancev (64,5 %) je zaključilo študijo v 216. tednu.

Odziv ACR

Bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, so imeli statistično značilno višji odziv ACR 20 v 12. tednu in 24. tednu v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo ($p < 0,001$). Delež odzivov ACR 20 je bil klinično pomemben pri vsakem obisku od začetka zdravljenja do 24. tedna (nominalni $p \leq 0,001$ pri vsakem obisku) pri skupini, ki je prejela 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna, in skupini, ki je prejela 400 mg zdravila Cimzia vsake 4 tedne, v primerjavi s placebom. Bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, so imeli značilno izboljšanje v odzivu ACR 50 in odzivu ACR 70.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia (nominalna p -vrednost $p < 0,01$), so v 12. tednu in 24. tednu opazili izboljšanje v parametrih periferne aktivnosti pri psoriatičnem artritisu (npr. število oteklih sklepov, število bolečih/občutljivih sklepov, daktilitis in entezitis).

Ključni rezultati glede učinkovitosti pri kliničnem preskušanju PsA001 so prikazani v Preglednici 11.

Preglednica 11 Ključni rezultati glede učinkovitosti pri kliničnem preskušanju PsA001 (delež bolnikov)

Odziv	Placebo n = 136	Cimzia ^(a) 200 mg Q2W n = 138	Cimzia ^(b) 400 mg Q4W n = 135
ACR20			
12. teden	24 %	58 %**	52 %**
24. teden	24 %	64 %**	56 %**
ACR50			
12. teden	11 %	36 %**	33 %**
24. teden	13 %	44 %**	40 %**

ACR70			
12. teden	3 %	25 %**	13 %*
24. teden	4 %	28 %**	24 %**
Response	Placebo	Cimzia^(a) 200 mg Q2W	Cimzia^(b) 400 mg Q4W
	n = 86	n = 90	n = 76
PASI 75^(c)			
12. teden	14 %	47 %***	47 %***
24. teden	15 %	62 %***	61 %***
48. teden	N/A	67 %	62 %

^(a) Odmerjanje zdravila Cimzia vsaka 2 tedna po prejemanju polnilnega odmerka 400 mg na začetku zdravljenja, drugi in četrty teden

^(b) Odmerjanje zdravila Cimzia vsake 4 tedne po prejemanju polnilnega odmerka 400 mg na začetku zdravljenja, drugi in četrty teden

^(c) Bolniki, ki so imeli v izhodišču najmanj 3 % telesne površine prizadete s psorizao

*p<0,01, zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom

**p<0,001, zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom

***p<0,001 (nominalno), zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom

Rezultati so iz naključnega niza. Razlika med zdravljenima: zdravilo Cimzia 200 mg-placebo, zdravilo Cimzia 400 mg-placebo (in ustreza 95 % CI in p-vrednosti) je ocenjena z uporabo standardnega dvostranskega asimptotskega Waldovega testa.

Za bolnike, ki so zapustili zdravljenje ali so njihovi podatki pomanjkljivi, uporabljamo metodo imputacije manjkajočih podatkov (NRI – Non-responder Imputation).

Med 273 bolniki, ki so na začetku randomizirano prejeli 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna ali 400 mg zdravila Cimzia vsake 4 tedne, jih je bilo 237 (86,8 %) v 48. tednu še vedno na isti terapiji. Od 138 bolnikov, ki je randomizirano prejelo 200 mg zdravila Cimzia vsaka 2 tedna, jih je v 48. tednu 92 imelo odziv ACR 20, 68 odziv ACR 50 in 48 odziv ACR 70. Od 135 bolnikov, ki so randomizirano prejeli 400 mg zdravila Cimzia 4 tedne, je 89 bolnikov imelo odziv ACR 20, 62 odziv ACR 50 in 41 odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji, so odzivi ACR 20, ACR 50 in ACR 70 trajali do 216. tedna. Tako je bilo tudi z ostalimi parametri periferne aktivnosti (npr. število oteklih sklepov, število bolečih/občutljivih sklepov, daktilitis in entezitis).

Radiografski odziv

V PsA001 kliničnem preskušanju so radiografsko ocenili zaviranje napredovanja strukturnih poškodb, izraženo kot razliko v modificirani celotni Sharpovi oceni (mTSS - modified total Sharp score) in njenih komponent, oceno erozije (ES - erosion score) in oceno zožitve sklepne špranje (JSN - joint space narrowing score) v 24. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi. Ocena mTSS je bila spremenjena za psoriatični artritis z dodatkom distalnih interfalangealnih sklepov rok. Zdravljenje z zdravilom Cimzia je v primerjavi s placebom v 24. tednu zaviralo radiografsko potrjeno napredovanje bolezni, kar je bilo izmerjeno kot sprememba glede na izhodišče pri celotni oceni mTSS (srednja vrednost ocene LS [±SE] je bila 0,28 [±0,07] v placebo skupini v primerjavi z 0,06 [± 0,06] pri vseh skupinah, ki so se zdravile z zdravilom Cimzia; p=0.007). Radiografsko potrjeno zaviranje napredovanja bolezni se je z zdravljenjem z zdravilom Cimzia ohranilo do 48. tedna v podskupini bolnikov z večjim tveganjem za radiografsko potrjeno napredovanje bolezni (bolniki z izhodiščno vrednostjo pri oceni mTSS > 6). Pri bolnikih, ki so ostali v študiji, je radiografsko ocenjeno zaviranje trajalo do 216. tedna.

Odziv v obliki fizične funkcije in z zdravstvenim stanjem povezani izidi

V kliničnem preskušanju PsA001 so v primerjavi s placebom bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, poročali o značilnih izboljšanjih telesnih funkcij, ocenjeno z indeksom nezmožnosti na osnovi vprašalnika za oceno zdravstvenega stanja (HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire – Disability Index), značilnih izboljšanjih bolečine, ocenjeno s PAAP, in značilnih izboljšanjih glede utrujenosti, določeno z lestvico za ocenjevanje utrujenosti (FAS - Fatigue Assessment Scale). V primerjavi s placebom so bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Cimzia, poročali o značilnih izboljšanjih kakovosti življenja v povezavi z zdravjem, ocenjeno z indeksom QOL za psoriatični artritis (PsAQoL) in na

podlagi ocene telesne in duševne komponente SF-36. Poročali so tudi o značilnih izboljšanjih produktivnosti pri delu in v gospodinjstvu, ocenjeno z študijo o produktivnosti pri delu. Izboljšanje v vseh prej omenjenih izidih je trajalo do 216. tedna.

Psoriaza v plakih

Varnost in učinkovitost zdravila Cimzia so ocenili v dveh s placebom nadzorovanih študijah (CIMPASI-1 in CIMPASI-2) in eni s placebom in učinkovino nadzorovani študiji (CIMPACT), pri bolnikih ≥ 18 let z zmerno do hudo, vsaj 6-mesečno kronično psoriaro v plakih. Bolniki so imeli rezultat indeksa površine in izrazitosti psoriarze (PASI-Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 12 , vpletenost telesne površine (BSA-body surface area) ≥ 10 %, zdravnikovo splošno oceno (PGA-Physician Global Assessment) ≥ 3 , in so bili kandidati za sistemsko zdravljenje in/ali fototerapijo in/ali kemofototerapijo. Bolniki, ki so bili 'primarno' neodzivni za vsako predhodno biološko zdravljenje (opredeljeno kot brez odziva v prvih 12 tednih zdravljenja), so bili iz študij faze III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 in CIMPACT) izključeni. Varnost in učinkovitost zdravila Cimzia so ocenili v primerjavi z etanerceptom v študiji CIMPACT.

V študijah CIMPASI-1 in CIMPASI-2 sta bila sočasna opazovana dogodka učinkovitosti delež bolnikov, ki so v 16. tednu dosegli PASI 75 in PGA "brez" ali "skoraj brez" (z zmanjšanjem od izhodišča za vsaj 2 točki). V študiji CIMPACT je bil primarni opazovani dogodek učinkovitosti delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli PASI 75. PASI 75 in PGA v 16. tednu sta bila ključna sekundarna opazovana dogodka. PASI 90 v 16. tednu je bil ključen sekundarni opazovani dogodek v vseh 3 študijah.

V študiji CIMPASI-1 so ocenili 234 bolnikov in v študiji CIMPASI-2 227 bolnikov. V obeh študijah so bolnike randomizirali za prejemanje placeba ali zdravila Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna (po polnilnem odmerku zdravila Cimzia 400 mg na začetku zdravljenja, v 2. in 4. tednu) ali zdravila Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna. V 16. tednu so bolniki, randomizirani za zdravilo Cimzia, ki so dosegli odziv PASI 50, nadaljevali s prejetjem zdravila Cimzia do 48. tedna z enakim randomiziranim odmerkom. Bolniki, ki so bili prvotno randomizirani za placebo, in so v 16. tednu dosegli odziv PASI 50, ne pa tudi PASI 75, so prejeli zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna (s polnilnim odmerkom zdravila Cimzia 400 mg v 16., 18. in 20. tednu). Bolniki z neustreznim odgovorom v 16. tednu (osebe, neodzivne pri PASI 50), so bili primerni za prejemanje zdravila Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna največ 128 tednov na odprti način.

V študiji CIMPACT so ocenili 559 bolnikov. Bolniki so bili randomizirani za prejemanje placeba ali zdravila Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna (po polnilnem odmerku zdravila Cimzia 400 mg na začetku zdravljenja, v drugem in četrtem tednu), ali zdravila Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna do 16 tednov, ali etanercepta 50 mg dvakrat na teden do 12 tednov. Bolniki, prvotno randomizirani za prejemanje zdravila Cimzia, ki so v 16. tednu dosegli odziv PASI 75, so bili ponovno randomizirani na podlagi njihovega izvirnega režima odmerjanja. Bolniki, ki so prejeli zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna, so bili ponovno randomizirani za zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna, zdravilo Cimzia 400 mg vsake 4 tedne ali placebo. Bolniki, ki so prejeli zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna, so bili ponovno randomizirani za zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna, zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna ali placebo. Bolniki so bili ocenjeni na dvojno slepi, s placebom nadzorovan način, do konca 48. tedna. Vse osebe, ki v 16. tednu niso dosegle odziva PASI 75, so vstopile v izhodni krak in so prejemale zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna največ 128 tednov na odprti način.

V vseh treh študijah je 48-tedenskemu za odmerek slepemu obdobju spremljanja sledilo 96-tedensko obdobje odprtega zdravljenja za bolnike, ki so imeli v 48. tednu odziv PASI 50. Vsi ti bolniki, vključno s tistimi, ki so prejeli zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna, so začeli z obdobjem odprtega zdravljenja z zdravilom Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna.

Bolniki so bili pretežno moški (64 %) in belci (94 %), s povprečno starostjo 45,7 let (18 do 80 let); med njimi je bilo 7,2 % starih ≥ 65 let. Med 850 bolniki, ki so bili v teh s placebom nadzorovanih študijah randomizirani za prejemanje placeba ali zdravila Cimzia, 29 % bolnikov predhodno še ni bilo zdravljenih s sistemsko terapijo za zdravljenje psoriarze. 47 % jih je predhodno prejelo fototerapijo ali kemofototerapijo in 30 % je predhodno prejelo biološka zdravila za zdravljenje psoriarze. Med

850 bolniki jih je 14 % prejelo vsaj enega antagonista TNF, 13 % jih je prejelo proti-IL-17 in 5 % jih je prejelo proti-IL 12/23. Osemnajst odstotkov bolnikov je ob izhodišču poročalo o psoriatičnem artritisu v anamnezi. Povprečni rezultat PASI ob izhodišču je bil 20 in je bil v razponu od 12 do 69. Rezultat PGA ob izhodišču je bil v razponu od zmernega (70 %) do hudega (30 %). Povprečni BSA ob izhodišču je bil 25 % in je bil v razponu od 10 % do 96 %.

Kliničnih odziv v 16. in 48. tednu

Ključni rezultati študij CIMPASI-1 in CIMPASI-2 so predstavljeni v Preglednici 12.

Preglednica 12: Klinični odziv v študijah CIMPASI-1 in CIMPASI-2 v 16. tednu in 48. tednu

	16. teden			48. teden	
CIMPASI-1					
	Placebo n = 51	Cimzia 200 mg vsak drugi teden ^{a)} n = 106	Cimzia 400 mg vsak drugi teden n = 88	Cimzia 200 mg vsak drugi teden n = 95	Cimzia 400 mg vsak drugi teden n = 88
Ocena PGA brez ali skoraj čisto brez ^{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 vsak drugi teden ^{a)} n = 91	Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna n = 87	Cimzia 200 mg vsak drugi teden n = 91	Cimzia 400 mg vsak drugi teden n = 87
Ocena PGA brez ali skoraj čisto brez ^{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)} Zdravilo Cimzia 200 mg, uporabljeno vsaka 2 tedna po polnilnem odmerku 400 mg na začetku zdravljenja, v 2., 4. tednu.

^{b)} Lestvica kategorije PGA 5. Uspeh zdravljenja "brez" (0) ali "skoraj brez" (1) je predstavljala odsotnost znakov psoriaze ali normalne do rožnato obarvane lezije, odsotnost odebeljenosti plaka in odsotnost minimalnega fokalnega luščenja.

* Zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom: $p < 0,0001$.

Stopnje odziva in vrednosti p za PASI in PGA so bile ocenjene na podlagi modela logistične regresije, kjer so bili manjkajoči podatki vstavljeni z multiplo imputacijo na podlagi metode MCMC. Osebe, ki so se prešle v izhodno skupino ali so prenehale sodelovati (zaradi nedoseganja odziva PASI 50) so bile obravnavane kot neodzivne osebe v 48. tednu.

Rezultati so iz randomiziranega niza.

Ključni rezultati preskušanja CIMPACT so predstavljeni v Preglednici 13.

Preglednica 13: Klinični odziv v študiji CIMPACT v 12. in 16. tednu

	12. teden				16. teden		
	Placebo n = 57	Cimzia 200 mg vsak drugi teden ^{a)} n = 165	Cimzia 400 mg vsak drugi teden n = 167	Etanercept 50 mg dvakrat na teden n = 170	Placebo n = 57	Cimzia 200 mg vsak drugi teden n = 165	Cimzia 400 mg vsak drugi teden 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 %*
Ocena PGA brez ali skoraj čisto brez ^{b)}	1,9 %	39,8 %**	50,3 %*	39,2 %	3,4 %	48,3 %*	58,4 %*

^{a)} Zdravilo Cimzia 200 mg, uporabljeno vsaka 2 tedna po polnilnem odmerku 400 mg na začetku zdravljenja, v 2., 4. tednu.

^{b)} Lestvica kategorije PGA 5. Uspeh zdravljenja "brez" (0) ali "skoraj brez" (1) je predstavljala odsotnost znakov psoriaze ali normalne do rožnato obarvane lezije, odsotnost odebeljenosti plaka in odsotnost minimalnega fokalnega luščenja.

* Zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom: $p < 0,0001$.

§ Zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna v primerjavi z etanerceptom 50 mg dvakrat na teden se je izkazalo za enakovredno (razlika med etanerceptom in zdravilom Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna je bila 8,0 %, 95 % IZ -2,9, 18,9, na podlagi predhodno opredeljene meje enakovrednosti 10 %).

§§ Zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna v primerjavi z etanerceptom 50 mg dvakrat na teden se je izkazalo za učinkovitejše ($p < 0,05$).

** Zdravilo Cimzia v primerjavi s placebo, $p < 0,001$. Stopnje odziva in vrednosti p na podlagi logističnega regresijskega modela.

Manjkajoči podatki so bili vstavljeni z multiplo imputacijo na podlagi metode MCMC. Rezultati so iz randomiziranega niza.

V vseh 3 študijah je bila stopnja odziva PASI 75 od 4. tedna naprej značilno večja za zdravilo Cimzia v primerjavi s placebom.

Oba odmerka zdravila Cimzia sta pokazala učinkovitost v primerjavi s placebom, ne glede na starost, spol, telesno maso, indeks telesne mase, trajanje psoriaze, predhodno zdravljenje s sistemskimi zdravili in predhodno zdravljenje z biološkimi zdravili.

Vzdrževanje odziva

V integrirani analizi študije CIMPASI-1 in CIMPASI-2, so bile med bolniki, ki so imeli v 16. tednu odziv PASI 75, in so prejeli zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna ($n = 134$ od 175 randomiziranih oseb) ali zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna ($n = 132$ od 186 randomiziranih oseb), stopnje vzdrževanja odziva v 48. tednu 98,0 % oz. 87,5 %. Med bolniki, ki so bili v 16. tednu brez ali skoraj brez PGA, in so prejeli zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna ($n = 103$ od 175) ali zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna ($n = 95$ od 186), je bila stopnja vzdrževanja odziva v 48. tednu 85,9 % oz. 84,3 %.

Po dodatnih 96 tednih odprtega zdravljenja (144. teden) je bilo ocenjeno vzdrževanje odziva. 21 % vseh preiskovancev, ki so bili randomizirani za zdravilo, je izpadlo iz nadaljnega spremljanja še pred 144. tednom. Približno 27 % preiskovancev, ki so zaključili študijo in so med 48. in 144. tednom začeli z odprtim zdravljenjem z zdravilom Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna, so odmerek zdravila Cimzia povečali na 400 mg vsaka 2 tedna za vzdrževanje odziva. V analizi, v kateri so bili vsi bolniki z neuspšnim zdravljenjem obravnavani kot neodzivne osebe, je bila med bolniki, ki so prejeli zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna za zadevni cilj študije, po dodatnih 96 tednih odprtega zdravljenja stopnja vzdrževanja odziva 84,5 % za bolnike, ki so imeli v 16. tednu odziv PASI 75, in 78,4 % za bolnike, ki so bili brez ali skoraj brez PGA. Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna zdravljenja in ki so vstopili v obdobje odprtega zdravljenja z zdravilom Cimzia

200 mg vsaka 2 tedna, je bila stopnja vzdrževanja odziva 84,7 % za bolnike, ki so imeli v 16. tednu odziv PASI 75, in 73,1 % za bolnike, ki so bili brez ali skoraj brez PGA.

Te stopnje odziva so temeljile na modelu logistične regresije, kjer so bili manjkajoči podatki vstavljeni za 48 ali 144 tednov z multiplo imputacijo (metoda MCMC) v kombinaciji z NRI za neuspešna zdravljenja.

V študiji CIMPACT je bil med odzivnimi osebami PASI 75 v 16. tednu, ki so prejemale zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna in so bile ponovno randomizirane za zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna, zdravilo 200 mg vsaka 2 tedna ali placebo, večji odstotek odzivnih oseb PASI 75 v 48. tednu v skupinah z zdravilom Cimzia v primerjavi s placebom (98,0 %; 80,0 % oz. 36,0 %). Tudi med odzivnimi osebami PASI 75 v 16. tednu, ki so prejemale zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna in so bile ponovno randomizirane za zdravilo Cimzia 400 mg vsake 4 tedne, zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna ali placebo, je bil večji odstotek odzivnih oseb PASI 75 v 48. tednu v skupini z zdravilom Cimzia v primerjavi s placebom (88,6 %; 79,5 % oz. 45,5 %). Za neodzivne osebe so bili manjkajoči podatki vstavljeni.

Kakovost življenja / izidi po navedbi bolnikov

Statistično značilna izboljšanja od izhodišča do 16. tedna so se v primerjavi s placebom (CIMPASI-1 in CIMPASI-2) izkazala v dermatološkem indeksu kakovosti življenja (DLQI – Dermatology Life Quality Index). Povprečna znižanja (izboljšave) indeksa DLQI v 16. tednu od izhodišča so bila od -8,9 do -11,1 z zdravilom Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna, od -9,6 do -10,0 z zdravilom Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna v primerjavi z -2,9 do -3,3 za placebo.

Poleg tega je bilo v 16. tednu zdravljenje z zdravilom Cimzia povezano z večjim deležem bolnikov, ki so dosegli rezultat DLQI 0 ali 1 (zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna, 45,5 % oz. 50,6 %; zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna, 47,4 % oz. 46,2 %, v primerjavi s placebom, 5,9 % oz. 8,2 %).

Izboljšanja indeksa DLQI so se ohranila ali nekoliko znižala v 144. tednu.

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Cimzia, so v primerjavi s placebom poročali o večjih izboljšanjih, izmerjeno z bolnišnično lestvico tesnobe in depresije HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale).

Imunogenost

Spodnji podatki kažejo odstotek bolnikov, katerih rezultati so bili obravnavani kot pozitivni za protitelesa proti certolizumab pegolu v testu ELISA in kasneje z občutljivejšo metodo, in so močno odvisni od občutljivosti in specifičnosti testa. Opažena incidenca pozitivnosti na protitelesa (vključno z nevtralizirajočimi protitelesi) v testu je močno odvisna od več dejavnikov, vključno z občutljivostjo in specifičnostjo testa, metodologijo testa, ravnanjem z vzorci, časom odvzema vzorcev, sočasno uporabljenimi zdravili in osnovno boleznijo. Zaradi tega je primerjava incidence protiteles proti certolizumab pegolu v študijah, opisanih spodaj, z incidenco protiteles v drugih študijah ali za druga zdravila lahko zavajajoča.

Revmatoidni artritis

V s placebom nadzorovanih preskušanjih pri revmatoidnem artritisu je bil skupen odstotek bolnikov, pri katerih so bila vsaj ob eni priložnosti prisotna protitelesa, 9,6 %. Pri približno eni tretjini bolnikov s prisotnimi protitelesi so imela le-ta nevtralizirajoči učinek *in vitro*. Bolniki, ki so se sočasno zdravili tudi z imunosupresivi (MTX), so imeli manjšo hitrost nastanka protiteles kot bolniki, ki se na začetku niso zdravili z imunosupresivi. Nastanek protiteles je bil povezan z znižano koncentracijo zdravila v plazmi, pri nekaterih bolnikih pa je imel za posledico zmanjšano učinkovitost.

V dveh dolgoročnih (do 5 let izpostavljenosti) odprtih študijah je bil procent vseh bolnikov s protitelesi proti zdravilu Cimzia, ki so jih izmerili vsaj enkrat, 13 % (8,4 % vseh bolnikov je imelo prehodno tvorbo protiteles in 4,7 % jih je imelo trajno tvorbo protiteles proti zdravilu Cimzia). Skupni odstotek bolnikov, ki so bili pozitivni na protitelesa in se jim je trajno zmanjševala koncentracija

učinkovine v plazmi, je bil ocenjen na 9,1 %. Podobno kot pri s placebom nadzorovanih študijah so bili pozitivni rezultati na protitelesa povezani z zmanjšano učinkovitostjo pri nekaterih bolnikih.

Farmakodinamski model, oblikovan na osnovi rezultatov študije faze III, predvideva, da se pri približno 15 % bolnikov v 6 mesecih ob priporočenem režimu odmerjanja (200 mg enkrat na dva tedna po udarnem odmerku) brez sočasnega zdravljenja z MTX razvijejo protitelesa. To število se zmanjšuje s povečanjem odmerkov sočasno apliciranega MTX. Ti podatki se v razumni meri skladajo z dobljenimi podatki.

Psoriatični artritis

Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom je bil v fazi III s placebom nadzorovanega preskušanja celotni delež bolnikov s protitelesi proti zdravilu Cimzia, ki so bila detektirana vsaj enkrat do 24. tedna, 11,7 %.

Nastanek protiteles je bil povezan z znižano koncentracijo učinkovine v plazmi.

Tekom študije (do 4 let izpostavljenosti) je bil celotni delež bolnikov, pri katerih so odkrili protitelesa proti zdravilu Cimzia vsaj v enem primeru, 17,3 % (8,7 % je imelo prehodni nastanek protiteles in dodatnih 8,7 % je imelo vztrajno nastajanje protiteles proti zdravilu Cimzia). Celotni delež bolnikov, ki so bili pozitivni za protitelesa z vztrajnim zmanjšanjem plazemske koncentracije učinkovine, je bil ocenjen na 11,5 %.

Psoriza v plakih

V s placebom in učinkovino nadzorovanih študijah faze III je bil odstotek bolnikov, ki so bili pozitivni za protitelesa proti zdravilu Cimzia ob vsaj eni priložnosti med zdravljenjem do 48. tedna, 8,3 % (22/265) za zdravilo Cimzia 400 mg vsaka 2 tedna in 19,2 % (54/281) za zdravilo Cimzia 200 mg vsaka 2 tedna. V študiji CIMPASI-1 in CIMPASI-2 je bilo šestdeset bolnikov pozitivnih na protitelesa, med njimi je bilo pri 27 možno oceniti nevtralizirajoča protitelesa in so imeli pozitiven rezultat testa. Prvi pojav pozitivnosti na protitelesa v obdobju odprtega zdravljenja so opazili pri 2,8 % (19/668) bolnikov. Pozitivnost na protitelesa je bila povezana z znižanimi koncentracijami zdravila v plazmi in pri nekaterih bolnikih z zmanjšano učinkovitostjo.

Aksialni spondiloartritis

AS001

Pri bolnikih z aksialnim spondiloartritisom (podskupine z ankilozirajočim spondilitisom in neradiografskim aksialnim spondiloartritisom) je bil v fazi III s placebom nadzorovanega preskušanja AS001 celotni delež bolnikov s protitelesi proti zdravilu Cimzia, ki so bila detektirana vsaj enkrat do 24. tedna, 4,4 %. Nastanek protiteles je bil povezan z znižano koncentracijo učinkovine v plazmi.

Tekom študije (do 192 tednov) je bil celotni delež bolnikov, pri katerih so odkrili protitelesa proti zdravilu Cimzia vsaj v enem primeru, 9,6 % (4,8 % je imelo prehodno nastajanje protiteles in dodatnih 4,8 % je imelo vztrajno nastajanje protiteles proti zdravilu Cimzia). Celotni delež bolnikov, ki so bili pozitivni za protitelesa z vztrajnim zmanjšanjem plazemske koncentracije učinkovine, je bilo ocenjeno na 6,8 %.

AS0006 in C-OPTIMISE

Občutljivejši test, odporen na zdravilo, so prvič uporabili v študiji AS0006 (in kasneje tudi v študiji C-OPTIMISE); rezultat je bil večji delež vzorcev z merljivimi protitelesi proti zdravilu Cimzia in s tem večja incidenca bolnikov, ki so bili razvrščeni kot pozitivni na protitelesa. V študiji AS0006 je bila skupna incidenca bolnikov, ki so bili pozitivni na protitelesa proti zdravilu Cimzia, 97 % (248/255 bolnikov) do 52. tedna zdravljenja. Samo najvišji titri so bili povezani z znižanimi koncentracijami zdravila Cimzia v plazmi, vendar ni bilo opaženega vpliva na učinkovitost. Podobne rezultate v zvezi s protitelesi proti zdravilu Cimzia so opazili v študiji C-OPTIMISE. Rezultati iz študije C-OPTIMISE kažejo tudi, da zmanjšanje odmerka zdravila Cimzia na 200 mg vsake 4 tedne ni spremenilo izida imunogenosti.

Okoli 22 % bolnikov (54/248) v študiji AS0006, ki so bili kadar koli pozitivni na protitelesa proti zdravilu Cimzia, je imelo protitelesa, ki so bila razvrščena kot nevtralizirajoča. Nevtralizirajočega statusa protiteles v študiji C-OPTIMISE niso ocenili.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Koncentracije certolizumab pegola v plazmi so bile v veliki meri sorazmerne z velikostjo odmerka. Farmakokinetika, opažena pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psoriazo je bila skladna s farmakokinetiko pri zdravih osebah.

Absorpcija

Po subkutani aplikaciji doseže certolizumab pegol največje plazemske koncentracije med 54 in 171 urami po injiciranju. Po subkutani aplikaciji je biološka uporabnost (F) certolizumab pegola v primerjavi z intravensko aplikacijo približno 80 % (območje med 76 % in 88 %).

Porazdelitev

V populacijski farmakokinetični analizi bolnikov z revmatoidnim artritisom je bil navidezni volumen porazdelitve (V/F) ocenjen na 8,01 l in pri 4,71 l v analizi populacijske farmakokinetike bolnikov s psoriazo v plakih.

Biotransformacija in izločanje

Pegilacija, kovalentna vezava polimerov polietilenglikola (PEG) na peptide, zakasni izločanje teh spojin iz krvnega obtoka prek različnih mehanizmov, vključno z zmanjšanjem ledvičnega očistka, proteolize in imunogenosti. Certolizumab pegol je fragment protitelesa Fab', ki je za podaljšanje razpolovne dobe končne plazemske eliminacije konjugiran s PEG. Končna razpolovna doba faze eliminacije ($t_{1/2}$) je bila pri vseh preskušanih odmerkih približno 14 dni.

Očistek po subkutanem odmerjanju je bil v populacijski farmakokinetični analizi bolnikov z revmatoidnim artritisom ocenjen na 21,0 ml/h s 30,8 % variabilnostjo med preiskovanci (CV) in 22,0 % variabilnostjo med poskusi. Pri ocenjevanju s prej omenjeno metodo ELISA prisotnost protiteles proti certolizumab pegolu vodi do približno trikratnega povečanja očistka. Pri bolnikih z RA, ki tehtata 40 kg oz. 120 kg, je očistek v primerjavi z bolnikom, ki tehta 70 kg, za 29 % nižji oz. 38 % višji. Očistek po subkutanem dajanju bolnikom s psoriazo je bil 14 ml/h z 22,2 % razlikami med osebami (CV).

Fragment protitelesa Fab' vsebuje beljakovinske spojine in naj bi se s pomočjo proteolize razgradil do peptidov in aminokislin. Dekonjugirana komponenta PEG se hitro izloči iz plazme, nato pa v neznan količini iz telesa preko ledvic.

Posebne populacije

Motnje v delovanju ledvic

Za oceno učinka motenj v delovanju ledvic na farmakokinetiko certolizumab pegola ali njegove frakcije PEG niso bile izvedene specifične klinične študije. Vendar pa populacijska farmakokinetična analiza oseb z blagimi motnjami v delovanju ledvic ni pokazala nobenega učinka na očistek kreatinina. Za priporočilo o odmerjanju pri zmernih in hudih motnjah v delovanju ledvic ni zadostnih podatkov. Pričakovati je, da je farmakokinetika frakcije PEG certolizumab pegola odvisna od delovanja ledvic, vendar pa pri motnjah v delovanju ledvic ni bila ocenjena.

Motnje v delovanju jeter

Specifične klinične študije za oceno učinka motenj v delovanju jeter na farmakokinetiko certolizumab pegola niso bile izvedene.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Specifične klinične študije pri starejših bolnikih niso bile izvedene, vendar pa v populacijski farmakokinetični analizi bolnikov z revmatoidnim artritisom, v kateri je bilo 78 oseb (13,2 % populacije) starih 65 let in več, najstarejši pa 83 let, niso opazili učinka starosti na farmakokinetiko.

Učinka starosti v analizi populacijske farmakokinetike pri odraslih bolnikih s psoriazjo v plakih niso opazili.

Spol

Učinka spola na farmakokinetiko certolizumab pegola niso opazili. Ker se pri manjši telesni teži zmanjša tudi očistek, je lahko pri ženskah na splošno sistemska izpostavljenost certolizumab pegolu do določene mere večja.

Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko

Na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj faze II in faze III pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bilo razmerje med izpostavljenostjo in odzivom ugotovljeno med povprečnimi koncentracijami certolizumab pegola v plazmi med intervalom odmerjanja (C_{avg}) in učinkovitostjo (definicija odzivne osebe ACR 20). Značilna vrednost C_{avg} , s katero dosežemo polovico maksimalne verjetnosti odziva ACR 20 (EC50), je bila 17 $\mu\text{g/ml}$ (95 % interval zaupanja: 10-23 $\mu\text{g/ml}$). Podobno je bilo na podlagi kliničnih preskušanj faze III pri bolnikih s psoriazjo, razmerje med izpostavljenostjo in odzivom ugotovljeno med povprečnimi koncentracijami certolizumab pegola v plazmi in PASI z EC90 11,1 $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ključne neklinične študije varnosti so izvedli pri opici *Cynomolgus*. Pri podganah in opicah je ob odmerkih, ki so bili višji od odmerkov, ki so jih prejeli ljudje, histopatologija razkrila prisotnost celične vakuolizacije, predvsem v makrofagih in v številnih organih (limfni vozli, na mestu injiciranja, vranica, adrenalno, uterino, v vratu in v horoidnem pletežu v možganih ter v epitelijskih celicah horoidnega pleteža). Verjetno je, da je to posledica celičnega privzema PEG dela molekule. *In vitro* funkcijske študije humanih vakuoliziranih makrofagov so pokazale, da so se vse testirane funkcije ohranile. Študije pri podganah so pokazale, da se je > 90% apliciranega PEG v 3 mesecih po enkratnem odmerku izločilo z urinom, ki predstavlja glavno pot izločanja.

Certolizumab pegol ne reagira navzkrižno z glodalčjim TNF. Zato so reproduktivne toksikološke študije izvedli s homolognim reagentom, ki prepozna podganji TNF. Vrednost teh podatkov za ovrednotenje tveganja pri ljudeh je lahko omejena. Pri podganah pri uporabi glodalčjega pegiliranega Fab' proti podganjemu TNF- α (cTN3 PF) in podaljšanem zaviranju TNF- α niso opazili nobenih neželenih učinkov na dobro počutje mater ali na plodnost samic, embriofetalne, peri- in postnatalne reproduktivne indekse. Pri podganjih samcih so opazili zmanjšanje gibljivosti spermijev in trend upadanja števila spermijev.

Študije porazdelitve so pokazale, da je prehod cTN3 PF prek placente in mleka v fetalni in neonatalni krvni obtok zanemarljiv. Certolizumab pegol se ne veže na humani neonatalni receptor Fc (FcRn). Podatki iz *ex vivo* humanega zaprtega modela prenosa skozi placento kažejo na majhen ali zanemarljiv prenos v plodovni prostor. Poleg tega so poskusi s transcitozo, ki jo uravnava FcRn, pri celicah, pri katerih so izvedli transfekcijo s humanim FcRn, pokazali zanemarljiv prenos (glejte poglavje 4.6).

Predklinične študije niso pokazale mutagenih ali klastrogenih učinkov. Pri certolizumab pegolu študije karcinogenosti niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev acetat
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Glejte tudi poglavje 6.4 glede roka uporabnosti za shranjevanje pri sobni temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Odmerni vložek shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Odmerni vložki se lahko shranjujejo pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 10 dni in zaščiteni pred svetlobo. Po koncu tega obdobja **je treba** odmerne vložke **uporabiti ali zavreči**.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

En odmerni vložek vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo (steklo vrste I) z bromobutilnim gumijastim zamaškom in zaporko. Napolnjena injekcijska brizga vsebuje 200 mg certolizumab pegola. Ščitnik igle je izdelan iz stiren-butadienske gume, ki vsebuje derivat naravnega lateksa (glejte poglavje 4.4).

Na voljo je pakiranje z 2 odmernima vložkoma in 2 alkoholnima zložencema.

Večkratno pakiranje s 6 (3 pakiranja po 2) odmernimi vložki in 6 (3 pakiranja po 2) alkoholnimi zloženci.

Večkratno pakiranje z 10 (5 pakiranj po 2) odmernimi vložki in 10 (5 pakiranj po 2) alkoholnimi zloženci.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Obsežna navodila za pripravo in uporabo zdravila Cimzia v obliki z odmernim vložkom so podana v navodilu za uporabo in priročniku za uporabo, ki je priložen k elektromehanski injekcijski napravi ava. Zdravilo je namenjeno samo enkratni uporabi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/09/544/008

EU/1/09/544/009

EU/1/09/544/010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01 oktober 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 16 maj 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalecev biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (Glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet mora pred prihodom zdravila na trg zagotoviti, da vsi zdravniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali/uporabljali zdravilo Cimzia, prejmejo paket z izobraževalnega gradiva za zdravnike, ki vsebuje:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Opozorilno kartico za bolnika

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja škatla (za pakiranje z 2 napolnjenima injekcijskima brizgama in 2 alkoholnima zložencema)

1. IME ZDRAVILA

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
certolizumab pegol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 200 mg certolizumab pegola v enem ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so: natrijev acetat, natrijev klorid in voda za injicije.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
2 napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo
2 alkoholna zloženca

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruselj

Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/544/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cimzia 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Večkratno pakiranje po 6 (3 pakiranja z 2 napolnjenima injekcijskima brizgama in 2 alkoholnima zložencema) (z Blue box)

1. IME ZDRAVILA

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
certolizumab pegol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 200 mg certolizumab pegola v enem ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so: natrijev acetat, natrijev klorid in voda za injicije.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
večkratno pakiranje: 6 (3 x 2) napolnjenih injekcijskih brizg za enkratno uporabo in 6 (3 x 2)
alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselj
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/544/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cimzia 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Večkratno pakiranje po 10 (5 pakiranj z 2 napolnjenima injekcijskima brizgama in 2 alkoholnima zložencema) (z Blue box)

1. IME ZDRAVILA

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
certolizumab pegol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 200 mg certolizumab pegola v enem ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so: natrijev acetat, natrijev klorid in voda za injicije.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
večkratno pakiranje: 10 (5 x 2) napoljenih injekcijskih brizg za enkratno uporabo in 10 (5 x 2)
alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselj
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/544/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cimzia 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

Vmesna škatla z večkratnim pakiranjem po 6 (2 napolnjeni injekcijski brizgi in 2 alkoholna zloženca) (brez Blue box)

1. IME ZDRAVILA

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
certolizumab pegol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 200 mg certolizumab pegola v enem ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so: natrijev acetat, natrijev klorid in voda za injekcije.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
2 napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo
2 alkoholna zloženca
Sestavni del večkratnega pakiranja; ni za posamično prodajo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruselj

Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/544/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cimzia 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

Vmesna škatla z večkratnim pakiranjem po 10 (2 napolnjeni injekcijski brizgi in 2 alkoholna zloženca) (brez Blue box)

1. IME ZDRAVILA

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
certolizumab pegol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 200 mg certolizumab pegola v enem ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so: natrijev acetat, natrijev klorid in voda za injekcije.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
2 napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo
2 alkoholna zloženca
Sestavni del večkratnega pakiranja; ni za posamično prodajo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselj
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/544/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Cimzia 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja škatla (za pakiranja z 2 napolnjenima injekcijskima brizgama z varovalom za iglo in 2 alkoholnima zložencema)

1. IME ZDRAVILA

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
certolizumab pegol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 200 mg certolizumab pegola v enem ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so: natrijev acetat, natrijev klorid in voda za injekcije.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
2 napolnjeni injekcijski brizgi z varovalom za iglo za enkratno uporabo
2 alkoholna zloženca

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za zdravstveno osebje.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselj
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/544/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cimzia 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA PODSTAVKU ZA ZDRAVILO

1. IME ZDRAVILA

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
certolizumab pegol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

UCB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja škatla (za pakiranje z 2 napolnjenima injekcijskima peresnikoma in 2 alkoholnima zložencema)

1. IME ZDRAVILA

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
certolizumab pegol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 200 mg certolizumab pegola v enem ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so: natrijev acetat, natrijev klorid in voda za injicije.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (AutoClicks)
2 napolnjena injekcijska peresnika AutoClicks za enkratno uporabo
2 alkoholna zloženca

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselj
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/544/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cimzia 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla za večkratno pakiranje po 6 (3 pakiranja z 2 napolnjenima injekcijskima peresnikoma in 2 alkoholnima zložencema) (z Blue box)

1. IME ZDRAVILA

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
certolizumab pegol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 200 mg certolizumab pegola v enem ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so: natrijev acetat, natrijev klorid in voda za injicije.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (AutoClicks)
večkratno pakiranje: 6 (3 x 2) napolnjenih injekcijskih peresnikov AutoClicks za enkratno uporabo in
6 (3 x 2) alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruselj

Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/544/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cimzia 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla za večkratno pakiranje po 10 (5 pakiranj z 2 napolnjenima injekcijskima brizgama in 2 alkoholnima zložencema) (z Blue box)

1. IME ZDRAVILA

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
certolizumab pegol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 200 mg certolizumab pegola v enem ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so: natrijev acetat, natrijev klorid in voda za injicije.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (AutoClicks)
večkratno pakiranje: 10 (5 x 2) napolnjenih injekcijskih peresnikov AutoClicks za enkratno uporabo in
10 (5 x 2) alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselj
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/544/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cimzia 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

Vmesna škatla z večkratnim pakiranjem po 6 (2 napolnjena injekcijska peresnika in 2 alkoholna zloženca) (brez Blue box)

1. IME ZDRAVILA

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
certolizumab pegol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 200 mg certolizumab pegola v enem ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so: natrijev acetat, natrijev klorid in voda za injicije.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (AutoClicks)
2 napolnjena injekcijska peresnika AutoClicks za enkratno uporabo
2 alkoholna zloženca
Sestavni del večkratnega pakiranja; ni za posamično prodajo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruselj

Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/544/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Cimzia 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

Vmesna škatla z večkratnim pakiranjem po 10 (2 napolnjena injekcijska peresnika in 2 alkoholna zloženca) (brez Blue box)

1. IME ZDRAVILA

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
certolizumab pegol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 200 mg certolizumab pegola v enem ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so: natrijev acetat, natrijev klorid in voda za injicije.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (AutoClicks)
2 napolnjena injekcijska peresnika
2 alkoholna zloženca
Sestavni del večkratnega pakiranja; ni za posamično prodajo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruselj

Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/544/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cimzia 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Zunanja škatla (za pakiranje z 2 odmernima vložkoma in 2 alkoholnima zložencema)****1. IME ZDRAVILA**

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v odmernem vložku
certolizumab pegol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerni vložek vsebuje 200 mg certolizumab pegola v enem ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so: natrijev acetat, natrijev klorid in voda za injicije.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v odmernem vložku
2 odmerni vložki za enkratno uporabo
2 alkoholna zloženca

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Odmerni vložek shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselj
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/544/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Cimzia 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla za večkratno pakiranje po 6 (3 pakiranja z 2 odmernima vložkoma in 2 alkoholnima zložencema) (z Blue box)

1. IME ZDRAVILA

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v odmernem vložku
certolizumab pegol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerni vložek vsebuje 200 mg certolizumab pegola v enem ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so: natrijev acetat, natrijev klorid in voda za injicije.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v odmernem vložku
večkratno pakiranje: 6 (3 x 2) odmernih vložkov za enkratno uporabo in 6 (3 x 2) alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Odmerni vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselj
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/544/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cimzia 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla za večkratno pakiranje po 10 (5 pakiranj z 2 odmernima vložkoma in 2 alkoholnima zložencema) (z Blue box)

1. IME ZDRAVILA

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v odmernem vložku
certolizumab pegol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerni vložek vsebuje 200 mg certolizumab pegola v enem ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so: natrijev acetat, natrijev klorid in voda za injicije.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v odmernem vložku
večkratno pakiranje: 10 (5 x 2) odmernih vložkov za enkratno uporabo in 10 (5 x 2) alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Odmerni vložek shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselj
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/544/010

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cimzia 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

Vmesna škatla z večkratnim pakiranjem po 6 (2 odmerni vložki in 2 alkoholna zložena) (brez Blue box)

1. IME ZDRAVILA

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v odmernem vložku
certolizumab pegol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerni vložek vsebuje 200 mg certolizumab pegola v enem ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so: natrijev acetat, natrijev klorid in voda za injicije.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v odmernem vložku
2 odmerni vložki za enkratno uporabo
2 alkoholna zložena
Sestavni del večkratnega pakiranja; ni za posamično prodajo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Odmerni vložek shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruselj

Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/544/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cimzia 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

Vmesna škatla z večkratnim pakiranjem po 10 (2 odmerni vložka in 2 alkoholna zloženca) (brez Blue box)

1. IME ZDRAVILA

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v odmernem vložku
certolizumab pegol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerni vložek vsebuje 200 mg certolizumab pegola v enem ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so: natrijev acetat, natrijev klorid in voda za injicije.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v odmernem vložku
2 odmerni vložka za enkratno uporabo
2 alkoholna zloženca
Sestavni del večkratnega pakiranja; ni za posamično prodajo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Odmerni vložek shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruselj

Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/544/010

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cimzia 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
NALEPKA NA INJEKCIJSKI BRIZGI/INJEKCIJSKEM PERESNIKU/ODMERNI VLOŽEK**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Cimzia 200 mg injekcija

certolizumab pegol

s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi certolizumab pegol

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Cimzia in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Cimzia
3. Kako uporabljati zdravilo Cimzia
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cimzia
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Od zdravnika boste dobili tudi Opozorilno kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne informacije o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred začetkom prejemanja zdravila Cimzia ter med zdravljenjem z zdravilom Cimzia. Opozorilno kartico za bolnika hranite pri sebi.

1. Kaj je zdravilo Cimzia in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Cimzia vsebuje učinkovino certolizumab pegol, ki je del humaniziranega protitelesa. Protitelesa so beljakovine, ki specifično prepoznajo druge beljakovine in se nanje vežejo. Cimzia se veže na posebno beljakovino, ki se imenuje tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- α). Zdravilo Cimzia tako zavira TNF- α in zmanjša vnetne bolezni, kot so revmatoidni artritis, aksialni spondiloartritis, psoriatični artritis in luskavica. Zdravila, ki se vežejo na TNF- α , imenujemo tudi zaviralce TNF.

Zdravilo Cimzia se uporablja pri odraslih za naslednje vnetne bolezni:

- **revmatoidni artritis,**
- **aksialni spondiloartritis** (vključno z ankilozirajočim spondilitisom in aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis),
- **psoriatični artritis,**
- **psoriaza v plakih (luskavica).**

Revmatoidni artritis

Zdravilo Cimzia se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa. Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov. Če imate zmerno do hud aktivni revmatoidni artritis, vam bodo najprej morda dali druga zdravila, običajno metotreksat. Če se ne odzovete dovolj dobro na ta zdravila, vam bodo za zdravljenje vašega revmatoidnega artritisa dali zdravilo Cimzia v kombinaciji z metotreksatom. Če zdravnik presodi, da je metotreksat za vas neprimeren, lahko zdravilo Cimzia prejimate samo.

Zdravilo Cimzia v kombinaciji z metotreksatom se lahko uporablja tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in progresivnega revmatoidnega artritisa brez predhodne uporabe metotreksata ali drugih zdravil.

Zdravilo Cimzia v kombinaciji z metotreksatom se uporablja za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- upočasnitev poškodbe hrustanca in kosti sklepov, ki jih povzroča bolezen,
- izboljšanje vaše telesne funkcije in opravljanja vsakodnevnih nalog.

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Zdravilo Cimzia se uporablja za zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa in aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis (včasih navedeno kot neradiografski aksialni spondiloartritis). Ti bolezni sta vnetni bolezni hrbtenice. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali neradiografski aksialni spondiloartritis boste najprej dobili druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Cimzia za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- izboljšanje vaše telesne funkcije in opravljanja vsakodnevnih nalog.

Psoriatični artritis

Zdravilo Cimzia se uporablja za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa. Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriza. Če imate aktivni psoriatični artritis, boste najprej dobili druga zdravila, običajno metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste dobili zdravilo Cimzia v kombinaciji z metotreksatom za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- izboljšanje vaše telesne funkcije in opravljanja vsakodnevnih nalog.

Če zdravnik presodi, da je metotreksat za vas neprimeren, lahko zdravilo Cimzia prejimate samo.

Psoriza v plakih

Zdravilo Cimzia se uporablja za zdravljenje zmerne do hude psorize v plakih. Psoriza v plakih je vnetna bolezen kože, ki lahko prizadene tudi lasišče in nohte.

Zdravilo Cimzia se uporablja za zmanjšanje kožnega vnetja ter drugih znakov in simptomov bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Cimzia

NE uporabljajte zdravila Cimzia

- če ste **ALERGIČNI** na (preobčutljivi za) certolizumab pegol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če imate resno okužbo, vključno z aktivno **TUBERKULOZO (TB)**
- če imate zmerno ali hudo **SRČNO POPUŠČANJE**; pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate resno srčno obolenje

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred zdravljenjem z zdravilom Cimzia zdravniku povejte, če opazite karkoli od spodaj navedenega:

Alergijske reakcije

- Če imate **ALERGIJSKE REAKCIJE**, kot so tiščanje v prsih, piskanje, omotičnost, otekanje ali izpuščaj, uporabo zdravila Cimzia prekinite in **TAKOJ** obvestite svojega zdravnika. Nekaj teh reakcij se lahko pojavi po prvi uporabi zdravila Cimzia.
- Če ste kdaj imeli alergijsko reakcijo na lateks.

Okužbe

- Če ste kdaj imeli **PONAVLJAJOČE SE ali OPORTUNISTIČNE OKUŽBE** ali druga stanja, ki povečajo tveganje za okužbe (npr. zdravljenje z imunosupresivi, zdravili, ki lahko zmanjšajo obrambno sposobnost vašega organizma).
- Če imate okužbo ali če se pri vas pojavijo simptomi, kot so zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. V času zdravljenja z zdravilom Cimzia se boste morda hitreje okužili; možne so tudi resne okužbe, ki lahko v redkih primerih ogrozijo vaše življenje.
- Ker so pri bolnikih poročali o primerih **TUBERKULOZE (TB)**, bo vaš zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cimzia preveril, če imate znake in simptome tuberkuloze. To

vključuje temeljit pregled vaših predhodnih bolezni, rentgensko slikanje prsnega koša in tuberkulinski test. Izvedba teh testov mora biti zabeležena na vaši Opozorilni kartici za bolnika. Če je diagnosticirana latentna (neaktivna) oblika tuberkuloze, boste morali morda pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cimzia jemati ustrezna zdravila za preprečevanje tuberkuloze. V redkih primerih se lahko tuberkuloza razvije tudi med zdravljenjem, čeprav ste prejeli preventivno zdravljenje za tuberkulozo. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kdaj imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku z osebo, ki je imela tuberkulozo. Če se med ali po zdravljenju pojavijo simptomi tuberkuloze (dalj časa trajajoč kašelj, izguba telesne mase, ravnodušnost, rahlo zvišana telesna temperatura) ali katere druge okužbe, se takoj posvetujte z zdravnikom.

- Če pri vas obstaja tveganje za okužbo z **VIRUSOM HEPATITISA B (HBV)**, če ste njegov prenašalec ali pa imate aktivno okužbo, lahko pri osebah, ki so prenašalci virusa, zdravilo Cimzia poveča tveganje reaktivacije. Če se to zgodi, morate zdravljenje z zdravilom Cimzia nemudoma prekiniti. Pred zdravljenjem z zdravilom Cimzia vas mora zdravnik testirati na okužbo s HBV.

Srčno popuščanje

- Če imate blago **SRČNO POPUŠČANJE** in se zdravite z zdravilom Cimzia, mora zdravnik pozorno spremljati stanje vašega srčnega popuščanja. Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate ali ste imeli resno srčno obolenje. Če se pri vas pojavijo novi ali se poslabšajo obstoječi simptomi srčnega popuščanja (npr. kratka sapa ali otekanje stopal), se takoj posvetujte s svojim zdravnikom. Zdravnik se bo morda odločil, da zdravljenje z zdravilom Cimzia prekine.

Rak

- V redkih primerih so poročali o določenih vrstah **RAKA** pri bolnikih, ki so uporabljali zdravilo Cimzia ali druge zaviralce TNF. Osebe s hujšo obliko revmatoidnega artritisa, ki imajo to bolezen že daljši čas, so lahko izpostavljene nadpovprečnemu tveganju za vrsto raka, ki prizadene limfni sistem in se imenuje limfom. Če jemljete zdravilo Cimzia, se lahko tveganje za nastanek limfoma ali drugih vrst raka poveča. Poleg tega so pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Cimzia, občasno poročali o primerih nemelanomskega raka kože. Če se med zdravljenjem z zdravilom Cimzia ali po njem pojavijo nove kožne tvorbe ali pa se že obstoječe tvorbe spremenijo, o tem obvestite svojega zdravnika.
- Pri otrocih in mladostnikih, ki so jemali zaviralce TNF, so se pojavili primeri raka, vključno z neobičajnimi oblikami, ki so se včasih končali s smrtjo (glejte še spodaj »Otroci in mladostniki«).

Druga obolenja

- Bolniki s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) ali bolniki, ki so hudi kadilci, so med zdravljenjem z zdravilom Cimzia lahko izpostavljeni povečanemu tveganju za nastanek raka. Če imate KOPB ali ste hud kadilec, se posvetujte z zdravnikom o tem, če je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.
- Če imate bolezen živčevja, kot je multipla skleroza, se bo vaš zdravnik odločil, ali lahko uporabljate zdravilo Cimzia.
- Pri nekaterih bolnikih telo morda ne proizvaja dovolj krvnih celic, ki telesu pomagajo v boju proti okužbam ali pomagajo ustaviti krvavitve. Pri pojavu zvišane telesne temperature, ki ne mine, ter pri hitrem nastanku modric in krvavitev ali močni bledici nemudoma pokličite zdravnika. Morda se bo odločil, da zdravljenje z zdravilom Cimzia prekine.
- V redkih primerih se lahko razvijejo simptomi bolezni, ki se imenuje lupus (npr. dalj časa trajajoč izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečina v sklepih in utrujenost). Če se ti simptomi pojavijo, se posvetujte s svojim zdravnikom. Morda se bo odločil, da zdravljenje z zdravilom Cimzia prekine.

Cepjenja

- Obvestite svojega zdravnika, če ste bili nedavno cepljeni ali ste naročeni na cepljenje. Med zdravljenjem z zdravilom Cimzia nekaterih (živih) cepiv ne smete prejemati.

- Določena cepljenja lahko povzročijo okužbe. Če ste prejeli zdravilo Cimzia med nosečnostjo, je lahko vaš dojenček izpostavljen večjemu tveganju za okužbo vse do 5 mesecev od vašega zadnjega odmerka, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Pomembno je, da poveste vašemu otroškemu zdravniku in drugim zdravstvenim delavcem o vaši uporabi zdravila Cimzia, da se bodo lahko odločili kdaj naj vaš dojenček prejme cepivo.

Operativni in zobozdravstveni posegi

- Če ste naročeni na operativni ali zobozdravstveni poseg, o tem obvestite svojega zdravnika. Kirurgu ali zobozdravniku, ki bo poseg opravljal, povejte, da se zdravite z zdravilom Cimzia in mu pokažite Opozorilno kartico za bolnika.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Cimzia pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Cimzia

Zdravila Cimzia **NE** smete jemati, če za zdravljenje revmatoidnega artritisa jemljete naslednja zdravila:

- anakinra
- abatacept

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Cimzia lahko jemljete z naslednjimi zdravili:

- metotreksatom,
- kortikosteroidi, ali
- zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID).

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Izkušnje z uporabo zdravila Cimzia med nosečnostjo so omejene. Zdravilo Cimzia se sme uporabljati med nosečnostjo samo, če je nedvomno potrebno. Če ste ženska v rodni dobi, se posvetujte s svojim zdravnikom o uporabi primerne oblike kontracepcije. Pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, je treba razmisliti o uporabi kontracepcije še 5 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Cimzia.

Če ste prejeli zdravilo Cimzia med nosečnostjo, je vaš dojenček lahko izpostavljen večjemu tveganju za okužbo. Pomembno je, da poveste vašemu otroškemu zdravniku in drugim zdravstvenim delavcem o vaši uporabi zdravila Cimzia, preden vaš dojenček prejme cepivo (za več informacij glejte poglavje o cepljenju).

Zdravilo Cimzia se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Cimzia lahko v manjši meri vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Po uporabi zdravila Cimzia se lahko pojavi omotičnost (vključno z občutkom vrtenja v glavi, zamegljenim vidom in utrujenostjo).

Zdravilo Cimzia vsebuje natrijev acetat in natrijev klorid

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 400 mg, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Cimzia

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Revmatoidni artritis

- Začetni odmerek za odrasle z revmatoidnim artritisom je 400 mg, ki ga bolniki prejmejo na začetku zdravljenja, po dveh in po štirih tednih.
- Temu sledi vzdrževalni odmerek 200 mg vsak 2. teden. Če se boste odzvali na zdravilo, vam zdravnik lahko predpiše alternativno vzdrževalno zdravljenje z odmerjanjem 400 mg vsake 4 tedne.
- Metotreksat bolniki med uporabo zdravila Cimzia jemljejo naprej. Če se zdravnik odloči, da metotreksat ni primeren, se lahko zdravilo Cimzia jemlje samostojno.

Aksialni spondiloartritis

- Začetni odmerek za odrasle z aksialnim spondiloartritisom je 400 mg, ki ga bolniki prejmejo na začetku zdravljenja, po dveh in po štirih tednih.
- Sledi vzdrževalni odmerek 200 mg vsak drugi teden (po 6 tednih) ali 400 mg vsake 4 tedne (po 8 tednih) po navodilih zdravnika. Če ste zdravilo Cimzia prejeli vsaj 1 leto in se nanj odzivaste, vam lahko zdravnik predpiše zmanjšan vzdrževalni odmerek 200 mg vsake 4 tedne.

Psoriatični artritis

- Začetni odmerek za odrasle s psoriatičnim artritisom je 400 mg, ki ga bolniki prejmejo na začetku zdravljenja, po dveh in po štirih tednih.
- Temu sledi vzdrževalni odmerek 200 mg vsak 2. teden. Če se boste odzvali na zdravilo, vam bo zdravnik lahko predpisal alternativni vzdrževalni odmerek 400 mg vsake 4 tedne.
- Metotreksat bolniki med uporabo zdravila Cimzia jemljejo naprej. Če se zdravnik odloči, da metotreksat ni primeren, se lahko zdravilo Cimzia jemlje samostojno.

Psoriaza v plakih

- Začetni odmerek za odrasle s psoriazo v plakih je 400 mg vsaka 2 tedna, ki ga bolniki prejmejo na začetku zdravljenja, po dveh in po štirih tednih.
- Temu sledi vzdrževalni odmerek 200 mg vsaka 2 tedna ali 400 mg vsaka 2 tedna po navodilih zdravnika.

Kako se daje zdravilo Cimzia

Zdravilo vam bo običajno dajal zdravnik specialist ali drug zdravstveni delavec. Zdravilo Cimzia boste dobivali v eni (odmerek 200 mg) ali dveh injekcijah (odmerek 400 mg) pod kožo (subkutana uporaba, okrajšava: s.c.). Običajno se injicira v stegno ali trebuh. Vendar pa si zdravila ne injicirajte v predel kože, ki je pordel, podplut ali otrdel.

Navodila za samoinjiciranje zdravila Cimzia

Če ste bili za to ustrezno usposobljeni, vam lahko zdravnik dovoli, da si zdravilo injicirate sami. Preberite navodilo za injiciranje zdravila Cimzia na koncu tega navodila za uporabo.

Če vam je zdravnik dovolil samoinjiciranje zdravila, se z zdravnikom pred nadaljevanjem samoinjiciranja posvetujte:

- po 12 tednih, če imate revmatoidni artritis, aksialni spondiloartritis ali psoriatični artritis ali
- po 16 tednih, če imate psoriazo v plakih.

Namen tega je, da zdravnik ugotovi, ali zdravilo Cimzia pri vas učinkuje ali pa je treba razmisliti o drugem zdravljenju.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Cimzia, kot bi smeli

Če vam je zdravnik dovolil, da si zdravilo injicirate sami in ste si zdravilo Cimzia po pomoti injicirali večkrat kot je predpisano, morate zdravnika o tem obvestiti. S seboj vedno vzemite svojo Opozorilno kartico za bolnika in zunanjo ovojnino/škatlico, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Cimzia

Če vam je zdravnik dovolil, da si zdravilo injicirate sami in ste si ga pozabili injicirati, si naslednji odmerek vbrizgajte takoj, ko je to mogoče. Nato se z zdravnikom posvetujte in si po navodilih injicirajte naslednje odmerke.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Cimzia

Zdravila Cimzia ne smete prenehati uporabljati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

NEMUDOMA obvestite svojega zdravnika, če ste opazili katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije (urtikarija)
- otečen obraz, roke, stopala (angioedem)
- težave z dihanjem, požiranjem (za te simptome so vzroki lahko različni)
- kratka sapa ob fizičnem naporu ali v ležečem položaju, ali otekanje stopal (srčno popuščanje)
- simptomi krvnih bolezni, kot so dalj časa trajajoča zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica (pancitopenija, anemija, majhno število trombocitov, majhno število belih krvnih celic)
- hudi kožni izpuščaji. Ti se lahko pojavijo kot rdečkaste pege v obliki tarče ali okrogli izpuščaji na trupu, pogosto z mehurčki na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, žrelu, nosu, na spolovilih in očeh. Pred tem pa lahko pride do povišane telesne temperature in gripi podobnih simptomov (Stevens-Johnsonov sindrom)

Svojega zdravnika obvestite **ČIMPREJ**, če ste opazili katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, slabost, rane, težave z zobmi, pekoč občutek ob uriniranju
- občutek šibkosti ali utrujenost
- kašelj
- mravljinčenje
- omrtvičenost
- dvojni vid
- šibkost rok in nog
- bule in odprte rane, ki se ne celijo

Zgoraj opisani simptomi so lahko posledica nekaterih v nadaljevanju navedenih neželenih učinkov, ki so jih opazili pri zdravljenju z zdravilom Cimzia:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bakterijske okužbe na različnih mestih (nabiranje gnoja)
- virusne okužbe (vključno s herpesom na ustnici, Herpesom zoster in gripo)
- zvišana telesna temperatura
- zvišan krvni tlak
- izpuščaj ali srbenje
- glavoboli (vključno z migrenami)
- motnje občutkov, kot so omrtvičenost, mravljinčenje, pekoč občutek
- občutek šibkosti in splošnega slabega počutja
- bolečine
- obolenja krvi
- težave z jetri
- reakcije na mestu injiciranja

- slabost

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- alergijske reakcije, vključno z alergijskim rinitisom in alergijskimi reakcijami na zdravilo (vključno z anafilaktičnim šokom)
- protitelesa usmerjena proti normalnemu tkivu
- rak krvi in limfatičnega sistema, kot sta limfom in levkemija
- rak čvrstih organov
- kožni rak, predrakave kožne lezije
- benigni (nerakavi) tumorji in ciste (vključno s kožnimi)
- obolenja srca, vključno z oslabiljeno srčno mišico, srčnim popuščanjem, srčnim napadom, tiščanje ali pritisk v prsih, motnje srčnega ritma, vključno z nepravilnim srčnim utripom
- edem (otekanje obraza ali nog)
- simptomi lupusa (imunska bolezen/ bolezen veznega tkiva) (bolečine v sklepih, kožni izpuščaji, fotosenzitivnost in zvišana telesna temperatura)
- vnetje krvnih žil
- sepsa (huda okužba, ki ima lahko za posledico odpoved organov, šok ali smrt)
- okužba s tuberkulozo
- glivične okužbe (pojavi se, kadar je sposobnost organizma za obrambo pred okužbami zmanjšana)
- obolenja in vnetja dihal (vključno z astmo, kratko sapo, kašljem, zamašenimi sinusi, vnetjem rebrne mreže ali oteženo dihanje)
- obolenja želodca, vključno z nabiranjem tekočine v trebuhu, razjedami (vključno z razjedami v ustih), perforacija, napihnjenost, zgaga zaradi vnetja, težave z želodcem, suha usta
- obolenja žolčnika in žolčevodov
- mišična obolenja, vključno s povečanimi vrednostmi mišičnih encimov
- spremembe vrednosti različnih soli v krvi
- spremembe vrednosti holesterola in maščob v krvi
- krvni strdki v venah ali pljučih
- krvavitve ali nastajanje modric
- spremembe števila krvnih celic, vključno z majhnim številom rdečih krvnih celic (anemija), majhnim številom trombocitov, povečanim številom trombocitov
- otekli limfni vozli
- gripi podobni simptomi, mrzlica, spremembe v zaznavi temperature, nočno potenje, vročinski valovi
- tesnoba in motnje razpoloženja, kot so depresija, motnje teka, spremembe telesne mase
- zvonjenje v ušesih
- vertigo (vrtoglavica)
- občutek šibkosti, vključno z izgubo zavesti
- obolenja živcev v okončinah, vključno s simptomi omrtvičenosti, mravljinčenja, pekočim občutkom, omotičnostjo, tremorjem
- kožna obolenja, kot so pojav ali poslabšanje luskavice, vnetje kože (kot je ekcem), motnje žlez znojnic, razjede, fotosenzitivnost, akne, izguba las, razbarvanost, odstopanje nohtov, suha koža in poškodbe
- motnje pri celjenju
- obolenja sečil, vključno z okvarjenim delovanjem ledvic, krvjo v urinu in motnjami uriniranja
- motnje menstrualnega cikla (menstruacije), vključno z izostankom krvavitve, ali močnimi ali nerednimi krvavitvami
- obolenja dojk
- vnetje oči in vek, motnje vida, težave s solzenjem
- zvišanje nekaterih krvnih parametrov (zvišanje alkalne fosfataze v krvi)
- podaljšan čas pri testu koagulacije (strjevanja krvi)

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- rak prebavil, melanom

- vnetje pljuč (intersticijska pljučna bolezen, pnevmonitis)
- kap, zamašitev krvnih žil (arterioskleroza), slaba prekrvavitev, ki povzroči odrevenelost in bledico prstov rok in nog (Raynaudov fenomen), lisasto škrlatno obarvanje kože, majhne vene na površini kože lahko postanejo vidne
- vnetje osrčnika
- srčna aritmija
- povečana vranica
- povečanje mase rdečih krvničk
- nenormalna morfologija belih krvničk
- nastanek kamnov v žolčniku
- težave z ledvicami (vključno z nefritisom)
- obolenja imunskega sistema, kot so sarkoidoza (izpuščaj, bolečine v sklepih, zvišana telesna temperatura), serumska bolezen, vnetje maščobnega tkiva, angionevrotski edem (otekanje ustnic, obraza in grla)
- motnje v delovanju ščitnice (golša, utrujenost, hujšanje)
- zvišana vrednost železa v telesu
- zvišana koncentracija sečne kisline v krvi
- poskusi samomora, duševne motnje, delirij
- vnetje slušnega, očesnega ali obraznega živca, motnje koordinacije ali ravnotežja
- povečana motiliteta prebavil
- fistula (povezava med organi) (kjerkoli)
- obolenja ustne votline, vključno z bolečinami pri požiranju
- luščenje kože, vročinski izpuščaji, motnje v strukturi las
- motnje spolne funkcije
- krči
- poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost)
- Stevens-Johnsonov sindrom (huda kožna bolezen, katere zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj)
- vnetni kožni izpuščaj (multiformni eritem)
- lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah)

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- multipla skleroza*
- Guillain-Barréjev sindrom*
- karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka)*
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.

* Te dogodke povezujejo s to skupino zdravil, vendar pogostnost pri zdravljenju z zdravilom Cimzia ni znana.

Drugi neželeni učinki

Pri uporabi zdravila Cimzia za zdravljenje drugih bolezni so se občasno pojavili naslednji neželeni učinki:

- stenoza prebavne cevi (zožitev dela prebavil)
- obstrukcija prebavne poti (zapora prebavnega sistema)
- poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja
- spontani splav
- azoospermija (odsotnost spermijev v spermi)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Cimzia

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in injekcijski brizgi poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Napolnjene injekcijske brizge se lahko shranjujejo pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 10 dni in zaščitene pred svetlobo. Po koncu tega obdobja **je treba** napolnjene injekcijske brizge **uporabiti ali zavreči**.

Ne uporabljajte tega zdravila, če je raztopina obarvana, motna ali če vidite delce v njej.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Cimzia

- Učinkovina je certolizumab pegol. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 200 mg certolizumab pegola v enem mililitru.
- Pomožne snovi so: natrijev acetat, natrijev klorid in voda za injekcije (glejte "Zdravilo Cimzia vsebuje natrijev acetat in natrijev klorid" v poglavju 2).

Izgled zdravila Cimzia in vsebina pakiranja

Zdravilo Cimzia je raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi za takojšnjo uporabo.

Raztopina je bistra do opalescentna, brezbarvna do rumena.

Eno pakiranje zdravila Cimzia vsebuje:

- dve napolnjeni injekcijski brizgi z raztopino, in
- dva alkoholna zloženca (za čiščenje izbranega mesta injiciranja).

Na voljo je pakiranje z 2 injekcijskima brizgama in 2 alkoholnima zložencema, večkratno pakiranje s 6 (3 pakiranja po 2) napolnjenimi injekcijskimi brizgami in 6 (3 pakiranja po 2) alkoholnimi zloženci ter večkratno pakiranje z 10 (5 pakiranj po 2) napolnjenimi injekcijskimi brizgami in 10 (5 pakiranj po 2) alkoholnimi zloženci.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruselj

Belgija

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom (Northern Ireland)

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

NAVODILA ZA UPORABO NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE ZDRAVILA CIMZIA

Če so bili za to ustrezno usposobljeni, si lahko bolniki zdravilo injicirajo sami ali pa to stori nekdo drug, na primer družinski član ali prijatelj. Navodila, ki so pred vami, opisujejo postopek injiciranja zdravila Cimzia. Natančno jih preberite in jim sledite korak za korakom. O tehniki samoinjiciranja vas bo poučil zdravnik ali drug zdravstveni delavec. Dokler niste povsem prepričani, da razumete, kako je treba odmerek pripraviti in ga injicirati, si zdravila Cimzia ne poskušajte injicirati.

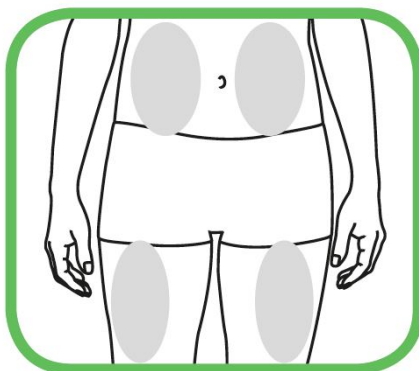
Tega zdravila ne smete mešati v isti injekcijski brizgi z drugimi zdravili.

1. Priprava na injiciranje

- Vzemite pakiranje zdravila Cimzia iz hladilnika.
 - Če manjka pečat ali če je zlomljen – ne uporabljajte in se posvetujte s farmacevtom.
- Iz škatlice z zdravilom Cimzia vzemite naslednje pripomočke in jih razporedite po čisti, ravni površini:
 - eno ali dve napolnjeni injekcijski brizgi, odvisno od predpisanega odmerka
 - en ali dva alkoholna zloženca
- Preverite rok uporabnosti na injekcijski brizgi in na pakiranju. Po preteku datuma, navedenega na pakiranju in injekcijski brizgi poleg oznake EXP, zdravila Cimzia ne uporabljajte. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Pred injiciranjem naj se napolnjena injekcijska brizga segreje na sobno temperaturo. To bo trajalo 30 minut. To bo zmanjšalo neprijeten občutek ob injiciranju.
 - Napolnjene injekcijske brizge ne segrevajte – naj se segreje sama.
- Ne snemite pokrovčka, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
- Temeljito si umijte roke.

2. Izbira in priprava mesta za injiciranje

- Izberite mesto na stegnu ali trebuhu.



- Za vsako naslednjo injekcijo morate uporabiti drugo mesto.
 - Ne injicirajte v predelih, kjer je koža rdeča, poškodovana ali otrdela.
 - Mesto za injiciranje obrišite s priloženim alkoholnim zložencem, s krožnim gibom navzven.
 - Tega predela se ne dotikajte več, dokler si ne boste dali injekcije.

3. Injiciranje

- Injekcijske brizge ne stresajte.



Preverite zdravilo v telesu injekcijske brizge.

- Ne uporabite brizge, če je raztopina obarvana, motna ali če v njej vidite delce.
- Vidite lahko zračne mehurčke - to je povsem normalno. Subkutano injiciranje raztopine, ki vsebuje mehurčke, je neškodljivo.
- Z igle odstranite pokrovček v ravni smeri, pri tem pa pazite, da se igle ne dotaknete s prsti in da se z njo česa ne dotaknete. Igle ne upogibajte.
- Injicirajte v roku 5 minut po odstranitvi pokrovčka z igle.
- Z eno roko nežno primite očiščeni predel kože in ga čvrsto držite.

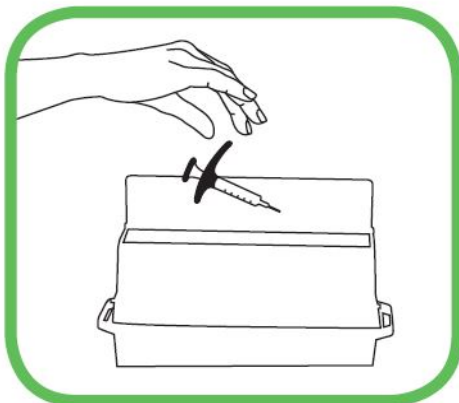


- Z drugo roko primaknite brizgo h koži pod kotom 45 stopinj.
- S hitrim in kratkim gibom iglo do konca potisnite v kožo.
- S potiskanjem bata vbrizgajte raztopino. Da se brizga v celoti izprazni, lahko traja do 10 sekund.
- Ko je brizga prazna, previdno odstranite iglo iz kože pod enakim kotom, kot ste jo vanjo potisnili.
- Kožo spustite.
- S kosom gaze nekaj sekund pritiskajte na mesto injiciranja:

- Mesta injiciranja ne drgnite.
- Če je potrebno, ga lahko pokrijete z majhnim samolepilnim obližem.

4. Po uporabi

- Brizge ne uporabite ponovno. Igle ne smete ponovno pokriti s kapico.
- Po injiciranju uporabljene brizge zavrzite v poseben vsebnik, kot vam je naročil vaš zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.



- Vsebnik shranjujte nedosegljivo otrokom.
- Če potrebujete drugo injekcijo, ki vam jo je predpisal zdravnik, ponovite postopek injiciranja pri koraku 2.

Navodilo za uporabo

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi napolnjena injekcijska brizga z varovalom za iglo certolizumab pegol

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Cimzia in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Cimzia
3. Kako vam bodo dali zdravilo Cimzia
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cimzia
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Od zdravnika boste dobili tudi Opozorilno kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne informacije o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred začetkom prejemanja zdravila Cimzia ter med zdravljenjem z zdravilom Cimzia. Opozorilno kartico za bolnika hranite pri sebi.

1. Kaj je zdravilo Cimzia in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Cimzia vsebuje učinkovino certolizumab pegol, ki je del humaniziranega protitelesa. Protitelesa so beljakovine, ki specifično prepoznajo druge beljakovine in se nanje vežejo. Cimzia se veže na posebno beljakovino, ki se imenuje tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- α). Zdravilo Cimzia tako zavira TNF- α in zmanjša vnetne bolezni, kot so revmatoidni artritis, aksialni spondiloartritis, psoriatični artritis in luskavica. Zdravila, ki se vežejo na TNF- α , imenujemo tudi zaviralce TNF.

Zdravilo Cimzia se uporablja pri odraslih za naslednje vnetne bolezni:

- **revmatoidni artritis,**
- **aksialni spondiloartritis** (vključno z ankilozirajočim spondilitisom in aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis),
- **psoriatični artritis,**
- **psoriza v plakih.**

Revmatoidni artritis

Zdravilo Cimzia se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa. Revmatoidni artirtis je vnetna bolezen sklepov. Če imate zmerno do hud aktivni revmatoidni artritis, vam bodo najprej morda dali druga zdravila, običajno metotreksat. Če se ne odzovete dovolj dobro na ta zdravila, vam bodo za zdravljenje vašega revmatoidnega artritisa dali zdravilo Cimzia v kombinaciji z metotreksatom. Če zdravnik presodi, da je metotreksat za vas neprimeren, lahko zdravilo Cimzia prejimate samo. Zdravilo Cimzia v kombinaciji z metotreksatom se lahko uporablja tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in progresivnega revmatoidnega artritisa brez predhodne uporabe metotreksata ali drugih zdravil.

Zdravilo Cimzia v kombinaciji z metotreksatom se uporablja za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- upočasnitev poškodbe hrustanca in kosti sklepov, ki jih povzroča bolezen,
- izboljšanje vaše telesne funkcije in opravljanja vsakodnevnih nalog.

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Zdravilo Cimzia se uporablja za zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa in aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis (včasih navedeno kot neradiografski aksialni spondiloartritis). Ti bolezni sta vnetni bolezni hrbtenice. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali neradiografski aksialni spondiloartritis boste najprej dobili druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Cimzia za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- izboljšanje vaše telesne funkcije in opravljanja vsakodnevnih nalog.

Psoriatični artritis

Zdravilo Cimzia se uporablja za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa. Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriza. Če imate aktivni psoriatični artritis, boste najprej dobili druga zdravila, običajno metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste dobili zdravilo Cimzia v kombinaciji z metotreksatom za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- izboljšanje vaše telesne funkcije in opravljanja vsakodnevnih nalog.

Če zdravnik presodi, da je metotreksat za vas neprimeren, lahko zdravilo Cimzia prejimate samo.

Psoriza v plakih

Zdravilo Cimzia se uporablja za zdravljenje zmerne do hude psorize v plakih. Psoriza v plakih je vnetna bolezen kože, ki lahko prizadene tudi lasišče in nohte.

Zdravilo Cimzia se uporablja za zmanjšanje kožnega vnetja ter drugih znakov in simptomov bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Cimzia

NE uporabljajte zdravila Cimzia

- če ste **ALERGIČNI** na (preobčutljivi za) certolizumab pegol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če imate resno okužbo, vključno z aktivno **TUBERKULOZO** (TB)
- če imate zmerno ali hudo **SRČNO POPUŠČANJE**; pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate resno srčno obolenje

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred zdravljenjem z zdravilom Cimzia zdravniku povejte, če opazite karkoli od spodaj navedenega:

Alergijske reakcije

- Če imate **ALERGIJSKE REAKCIJE**, kot so tiščanje v prsih, piskanje, omotičnost, otekanje ali izpuščaji, uporabo zdravila Cimzia prekinite in **TAKOJ** obvestite svojega zdravnika. Nekaj teh reakcij se lahko pojavi po prvi uporabi zdravila Cimzia.
- Če ste kdaj imeli alergijsko reakcijo na lateks.

Okužbe

- Če ste kdaj imeli **PONAVLJAJOČE SE ali OPORTUNISTIČNE OKUŽBE** ali druga stanja, ki povečajo tveganje za okužbe (npr. zdravljenje z imunosupresivi, zdravili, ki lahko zmanjšajo obrambno sposobnost vašega organizma).
- Če imate okužbo ali če se pri vas pojavijo simptomi, kot so zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. V času zdravljenja z zdravilom Cimzia se boste morda hitreje okužili; možne so tudi resne okužbe, ki lahko v redkih primerih ogrozijo vaše življenje.

- Ker so pri bolnikih poročali o primerih **TUBERKULOZE (TB)**, bo vaš zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cimzia preveril, če imate znake in simptome tuberkuloze. To vključuje temeljit pregled vaših predhodnih bolezni, rentgensko slikanje prsnega koša in tuberkulinski test. Izvedba teh testov mora biti zabeležena na vaši Opozorilni kartici za bolnika. Če je diagnosticirana latentna (neaktivna) oblika tuberkuloze, boste morali morda pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cimzia jemati ustrezna zdravila za preprečevanje tuberkuloze. V redkih primerih se lahko tuberkuloza razvije tudi med zdravljenjem, čeprav ste prejeli preventivno zdravljenje za tuberkulozo. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kdaj imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku z osebo, ki je imela tuberkulozo. Če se med ali po zdravljenju pojavijo simptomi tuberkuloze (dalj časa trajajoč kašelj, izguba telesne mase, ravnodušnost, rahlo zvišana telesna temperatura) ali katere druge okužbe, se takoj posvetujte z zdravnikom.
- Če pri vas obstaja tveganje za okužbo z **VIRUSOM HEPATITISA B (HBV)**, če ste njegov prenašalec ali pa imate aktivno okužbo, lahko pri osebah, ki so prenašalci virusa, zdravilo Cimzia poveča tveganje reaktivacije. Če se to zgodi, morate zdravljenje z zdravilom Cimzia nemudoma prekiniti. Pred zdravljenjem z zdravilom Cimzia vas mora zdravnik testirati na okužbo s HBV.

Srčno popuščanje

- Če imate blago **SRČNO POPUŠČANJE** in se zdravite z zdravilom Cimzia, mora zdravnik pozorno spremljati stanje vašega srčnega popuščanja. Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate ali ste imeli resno srčno obolenje. Če se pri vas pojavijo novi ali se poslabšajo obstoječi simptomi srčnega popuščanja (npr. kratka sapa ali otekanje stopal), se takoj posvetujte s svojim zdravnikom. Zdravnik se bo morda odločil, da zdravljenje z zdravilom Cimzia prekine.

Rak

- V redkih primerih so poročali o določenih vrstah **RAKA** pri bolnikih, ki so uporabljali zdravilo Cimzia ali druge zaviralce TNF. Osebe s hujšo obliko revmatoidnega artritisa, ki imajo to bolezen že daljši čas, so lahko izpostavljene nadpovprečnemu tveganju za vrsto raka, ki prizadene limfni sistem in se imenuje limfom. Če jemljete zdravilo Cimzia, se lahko tveganje za nastanek limfoma ali drugih vrst raka poveča. Poleg tega so pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Cimzia, občasno poročali o primerih nemelanomskega raka kože. Če se med zdravljenjem z zdravilom Cimzia ali po njem pojavijo nove kožne tvorbe ali pa se že obstoječe tvorbe spremenijo, o tem obvestite svojega zdravnika.
- Pri otrocih in mladostnikih, ki so jemali zaviralce TNF, so se pojavili primeri raka, vključno z neobičajnimi oblikami, ki so se včasih končali s smrtjo (glejte še spodaj »Otroci in mladostniki«).

Druga obolenja

- Bolniki s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) ali bolniki, ki so hudi kadilci, so med zdravljenjem z zdravilom Cimzia lahko izpostavljeni povečanemu tveganju za nastanek raka. Če imate KOPB ali ste hud kadilec, se posvetujte z zdravnikom o tem, če je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.
- Če imate bolezen živčevja, kot je multipla skleroza, se bo vaš zdravnik odločil, ali lahko uporabljate zdravilo Cimzia.
- Pri nekaterih bolnikih telo morda ne proizvaja dovolj krvnih celic, ki telesu pomagajo v boju proti okužbam ali pomagajo ustaviti krvavitve. Pri pojavu zvišane telesne temperature, ki ne mine, ter pri hitrem nastanku modric in krvavitev ali močni bledici nemudoma pokličite zdravnika. Morda se bo odločil, da zdravljenje z zdravilom Cimzia prekine.
- V redkih primerih se lahko razvijejo simptomi bolezni, ki se imenuje lupus (npr. dalj časa trajajoč izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečina v sklepih in utrujenost). Če se ti simptomi pojavijo, se posvetujte s svojim zdravnikom. Morda se bo odločil, da zdravljenje z zdravilom Cimzia prekine.

Cepjenja

- Obvestite svojega zdravnika, če ste bili nedavno cepljeni ali ste naročeni na cepljenje. Med zdravljenjem z zdravilom Cimzia nekaterih (živih) cepiv ne smete prejemati.
- Določena cepljenja lahko povzročijo okužbe. Če ste prejeli zdravilo Cimzia med nosečnostjo, je lahko vaš dojenček izpostavljen večjemu tveganju za okužbo vse do 5 mesecev od vašega zadnjega odmerka, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Pomembno je, da poveste vašemu otroškemu zdravniku in drugim zdravstvenim delavcem o vaši uporabi zdravila Cimzia, da se bodo lahko odločili kdaj naj vaš dojenček prejme cepivo.

Operativni in zobozdravstveni posegi

- Če ste naročeni na operativni ali zobozdravstveni poseg, o tem obvestite svojega zdravnika. Kirurgu ali zobozdravniku, ki bo poseg opravljal, povejte, da se zdravite z zdravilom Cimzia in mu pokažite Opozorilno kartico za bolnika.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Cimzia pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Cimzia

Zdravila Cimzia **NE** smete jemati, če za zdravljenje revmatoidnega artritisa jemljete naslednja zdravila:

- anakinra
- abatacept

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Cimzia lahko jemljete z naslednjimi zdravili:

- metotreksatom,
- kortikosteroidi, ali
- zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID).

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Izkušnje z uporabo zdravila Cimzia med nosečnostjo so omejene. Zdravilo Cimzia se sme uporabljati med nosečnostjo samo, če je nedvomno potrebno. Če ste ženska v rodni dobi, se posvetujte s svojim zdravnikom o uporabi primerne oblike kontracepcije. Pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, je treba razmisliti o uporabi kontracepcije še 5 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Cimzia.

Če ste prejeli zdravilo Cimzia med nosečnostjo, je vaš dojenček lahko izpostavljen večjemu tveganju za okužbo. Pomembno je, da poveste vašemu otroškemu zdravniku in drugim zdravstvenim delavcem o vaši uporabi zdravila Cimzia, preden vaš dojenček prejme cepivo (za več informacij glejte poglavje o cepljenju).

Zdravilo Cimzia se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Cimzia lahko v manjši meri vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Po uporabi zdravila Cimzia se lahko pojavi omotičnost (vključno z občutkom vrtenja v glavi, zamagljenim vidom in utrujenostjo).

Zdravilo Cimzia vsebuje natrijev acetat in natrijev klorid

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 400 mg, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako vam bodo dali zdravilo Cimzia

Zdravilo Cimzia vam bo dal vaš zdravnik ali medicinska sestra v bolnišnici ali ambulanti.

Revmatoidni artritis

- Začetni odmerek za odrasle z revmatoidnim artritisom je 400 mg, ki ga bolniki prejmejo na začetku zdravljenja, po dveh in po štirih tednih.
- Temu sledi vzdrževalni odmerek 200 mg vsak 2. teden. Če se boste odzvali na zdravilo, vam bo zdravnik lahko predpisal alternativni vzdrževalni odmerek 400 mg vsake 4 tedne.
- Metotreksat bolniki med uporabo zdravila Cimzia jemljejo naprej. Če se zdravnik odloči, da metotreksat ni primeren, se lahko zdravilo Cimzia jemlje samostojno.

Aksialni spondiloartritis

- Začetni odmerek za odrasle z aksialnim spondiloartritisom je 400 mg, ki ga bolniki prejmejo na začetku zdravljenja, po dveh in po štirih tednih.
- Sledi vzdrževalni odmerek 200 mg vsak drugi teden (po 6 tednih) ali 400 mg vsake 4 tedne (po 8 tednih) po navodilih zdravnika. Če ste zdravilo Cimzia prejeli vsaj 1 leto in se nanj odzivaste, vam lahko zdravnik predpiše zmanjšan vzdrževalni odmerek 200 mg vsake 4 tedne.

Psoriatični artritis

- Začetni odmerek za odrasle s psoriatičnim artritisom je 400 mg, ki ga bolniki prejmejo na začetku zdravljenja, po dveh in po štirih tednih.
- Temu sledi vzdrževalni odmerek 200 mg vsak 2. teden. Če se boste odzvali na zdravilo, vam bo zdravnik lahko predpisal alternativni vzdrževalni odmerek 400 mg vsake 4 tedne.
- Metotreksat bolniki med uporabo zdravila Cimzia jemljejo naprej. Če se zdravnik odloči, da metotreksat ni primeren, se lahko zdravilo Cimzia jemlje samostojno.

Psoriaza v plakih

- Začetni odmerek za odrasle s psoriazo v plakih je 400 mg vsaka 2 tedna, ki ga bolniki prejmejo na začetku zdravljenja, po dveh in po štirih tednih.
- Temu sledi vzdrževalni odmerek 200 mg vsaka 2 tedna ali 400 mg vsaka 2 tedna po navodilih zdravnika.

Kako se daje zdravilo Cimzia

Zdravilo vam bo običajno dajal zdravnik specialist ali drug zdravstveni delavec. Zdravilo Cimzia boste dobivali v eni (odmerek 200 mg) ali dveh injekcijah (odmerek 400 mg) pod kožo (subkutana uporaba, okrajšava: s.c.). Običajno se aplicira v stegno ali trebuh. Vendar pa si zdravila ne injicirajte v predel kože, ki je pordel, podplut ali otrdel.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Cimzia

Ker vam bo to zdravilo dal zdravnik ali medicinska sestra, je malo verjetno, da ga boste prejeli preveč. S seboj vedno vzemite svojo Opozorilno kartico za bolnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Cimzia

Če ste pozabili ali izpustili dogovorjen termin, da bi prejeli zdravilo Cimzia, se čimprej dogovorite za naslednjega.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

NEMUDOMA obvestite svojega zdravnika, če ste opazili katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije (urtikarija)
- otečen obraz, roke, stopala (angioedem)
- težave z dihanjem, požiranjem (za te simptome so vzroki lahko različni)
- kratka sapa ob fizičnem naporu ali v ležečem položaju, ali otekanje stopal (srčno popuščanje)
- simptomi krvnih bolezni, kot so dalj časa trajajoča zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica (pancitopenija, anemija, majhno število trombocitov, majhno število belih krvnih celic)
- hudi kožni izpuščaji. Ti se lahko pojavijo kot rdečkaste pege v obliki tarče ali okrogli izpuščaji na trupu, pogosto z mehurčki na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, žrelu, nosu, na spolovilih in očeh. Pred tem lahko pride do povišane telesne temperature in gripi podobnih simptomov (Stevens-Johnsonov sindrom)

Svojega zdravnika obvestite **ČIMPREJ**, če ste opazili katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, slabost, rane, težave z zobmi, pekoč občutek ob uriniranju
- občutek šibkosti ali utrujenost
- kašelj
- mravljinčenje
- omrtvičenost
- dvojni vid
- šibkost rok in nog
- bule in odprte rane, ki se ne celijo
-

Zgoraj opisani simptomi so lahko posledica nekaterih v nadaljevanju navedenih neželenih učinkov, ki so jih opazili pri zdravljenju z zdravilom Cimzia:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bakterijske okužbe na različnih mestih (nabiranje gnoja)
- virusne okužbe (vključno s herpesom na ustnici, Herpesom zoster in gripo)
- zvišana telesna temperatura
- zvišan krvni tlak
- izpuščaj ali srbenje
- glavoboli (vključno z migrenami)
- motnje občutkov, kot so omrtvičenost, mravljinčenje, pekoč občutek
- občutek šibkosti in splošnega slabega počutja
- bolečine
- obolenja krvi
- težave z jetri
- reakcije na mestu injiciranja
- slabost

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- alergijske reakcije, vključno z alergijskim rinitisom in alergijskimi reakcijami na zdravilo (vključno z anafilaktičnim šokom)
- protitelesa usmerjena proti normalnemu tkivu
- rak krvi in limfatičnega sistema, kot sta limfom in levkemija
- rak čvrstih organov
- kožni rak, predrakave kožne lezije
- benigni (nerakavi) tumorji in ciste (vključno s kožnimi)

- obolenja srca, vključno z oslABLJENO srčno mišico, srčnim popuščanjem, srčnim napadom, tiščanje ali pritisk v prsih, motnje srčnega ritma, vključno z nepravilnim srčnim utripom
- edem (otekanje obraza ali nog)
- simptomi lupusa (imunska bolezen/ bolezen veznega tkiva) (bolečine v sklepih, kožni izpuščaji, fotosenzitivnost in zvišana telesna temperatura)
- vnetje krvnih žil
- sepsa (huda okužba, ki ima lahko za posledico odpoved organov, šok ali smrt)
- okužba s tuberkulozo
- glivične okužbe (pojavi se, kadar je sposobnost organizma za obrambo pred okužbami zmanjšana)
- obolenja in vnetja dihal (vključno z astmo, kratko sapo, kašljem, zamašenimi sinusi, vnetjem rebrne mreže ali oteženo dihanje)
- obolenja želodca, vključno z nabiranjem tekočine v trebuhu, razjedami (vključno z razjedami v ustih), perforacija, napihnjenost, zgaga zaradi vnetja, težave z želodcem, suha usta
- obolenja žolčnika in žolčevodov
- mišična obolenja, vključno s povečanimi vrednostmi mišičnih encimov
- spremembe vrednosti različnih soli v krvi
- spremembe vrednosti holesterola in maščob v krvi
- krvni strdki v venah ali pljučih
- krvavitve ali nastajanje modric
- spremembe števila krvnih celic, vključno z majhnim številom rdečih krvnih celic (anemija), majhnim številom trombocitov, povečanim številom trombocitov
- otekli limfni vozli
- gripi podobni simptomi, mrzlica, spremembe v zaznavi temperature, nočno potenje, vročinski valovi
- tesnoba in motnje razpoloženja, kot so depresija, motnje teka, spremembe telesne mase
- zvonjenje v ušesih
- vertigo (vrtoglavica)
- občutek šibkosti, vključno z izgubo zavesti
- obolenja živcev v okončinah, vključno s simptomi omrtvičenosti, mravljinčenja, pekočim občutkom, omotičnostjo, tremorjem
- kožna obolenja, kot so pojav ali poslabšanje luskavice, vnetje kože (kot je ekcem) motnje žlez znojnic, razjede, fotosenzitivnost, akne, izguba las, razbarvanost, odstopanje nohtov, suha koža in poškodbe
- motnje pri celjenju
- obolenja sečil, vključno z okvarjenim delovanjem ledvic, krvjo v urinu in motnjami uriniranja
- motnje menstrualnega cikla (menstruacije), vključno z izostankom krvavitve, ali močnimi ali nerednimi krvavitvami
- obolenja dojk
- vnetje oči in vek, motnje vida, težave s solzenjem
- zvišanje nekaterih krvnih parametrov (zvišanje alkalne fosfataze v krvi)
- podaljšan čas pri testu koagulacije (strjevanja krvi)

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- rak prebavil, melanom
- vnetje pljuč (intersticijska pljučna bolezen, pnevmonitis)
- kap, zamašitev krvnih žil (arterioskleroza), slaba prekrvavitev, ki povzroči odrevenelost in bledico prstov rok in nog (Raynaudov fenomen), lisasto škrlatno obarvanje kože, majhne vene na površini kože lahko postanejo vidne
- vnetje osrčnika
- srčna aritmija
- povečana vranica
- povečanje mase rdečih krvničk
- nenormalna morfologija belih krvničk
- nastanek kamnov v žolčniku

- težave z ledvicami (vključno z nefritisom)
- obolenja imunskega sistema, kot so sarkoidoza (izpuščaj, bolečine v sklepih, zvišana telesna temperatura), serumska bolezen, vnetje maščobnega tkiva, angionevrotski edem (otekanje ustnic, obraza in grla)
- motnje v delovanju ščitnice (golša, utrujenost, hujšanje)
- zvišana vrednost železa v telesu
- zvišana koncentracija sečne kisline v krvi
- poskusi samomora, duševne motnje, delirij
- vnetje slušnega, očesnega ali obraznega živca, motnje koordinacije ali ravnotežja
- povečana motiliteta prebavil
- fistula (povezava med organi) (kjerkoli)
- obolenja ustne votline, vključno z bolečinami pri požiranju
- luščenje kože, vročinski izpuščaji, motnje v strukturi las
- motnje spolne funkcije
- krči
- poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost)
- Stevens-Johnsonov sindrom (huda kožna bolezen, katere zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj)
- vnetni kožni izpuščaj (multiformni eritem)
- lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah)

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- multipla skleroza*
- Guillain-Barréjev sindrom*
- karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka)*
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.

* Te dogodke povezujejo s to skupino zdravil, vendar pogostnost pri zdravljenju z zdravilom Cimzia ni znana.

Drugi neželeni učinki

Pri uporabi zdravila Cimzia za zdravljenje drugih bolezni so se občasno pojavili naslednji neželeni učinki:

- stenoza prebavne cevi (zožitev dela prebavil)
- obstrukcija prebavne poti (zapora prebavnega sistema)
- poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja
- spontani splav
- azoospermija (odsotnost spermijev v spermi)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Cimzia

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in injekcijski brizgi poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Napolnjene injekcijske brizge se lahko shranjujejo pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 10 dni in zaščitene pred svetlobo. Po koncu tega obdobja **je treba** napolnjene injekcijske brizge **uporabiti ali zavreči**.

Ne uporabljajte tega zdravila, če je raztopina obarvana, motna ali če vidite v njej delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Cimzia

- Učinkovina je certolizumab pegol. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 200 mg certolizumab pegola v enem mililitru.
- Pomožne snovi so: natrijev acetat, natrijev klorid in voda za injekcije (glejte "Zdravilo Cimzia vsebuje natrijev acetat in natrijev klorid" v poglavju 2).

Izgled zdravila Cimzia in vsebina pakiranja

Zdravilo Cimzia je raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi za takojšnjo uporabo. Raztopina je bistra do opalescentna, brezbarvna do rumena.

Vsako pakiranje zdravila Cimzia vsebuje:

- dve napolnjeni injekcijski brizgi z varovalom za iglo z raztopino, in
- dva alkoholna zloženca (za čiščenje izbranega mesta injiciranja).

Na voljo je pakiranje z 2 napolnjenima injekcijskima brizgama in 2 alkoholnima zložencema.

Imetnik dovoljenja za promet

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom (Northern Ireland)

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

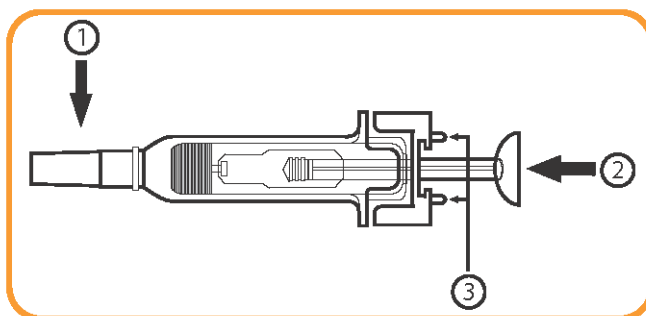
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

NAVODILA ZA UPORABO NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE Z VAROVALOM ZA IGLO ZDRAVILA CIMZIA

V teh navodilih je opisan postopek injiciranja zdravila Cimzia. Natančno jih preberite in jim sledite korak za korakom.

Tega zdravila ne smete mešati v isti injekcijski brizgi z drugimi zdravili.

Spodaj je shema napolnjene injekcijske brizge z varovalom za iglo.



Slika 1

1: pokrovček igle

2: glava bata

3: aktivacijska nastavka za varovalo za iglo

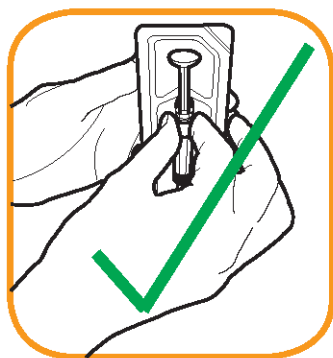
Za vsako injiciranje boste potrebovali:

- 1 napolnjeno brizgo z varovalom za iglo
- 1 alkoholni zloženeč

1. Priprava na injiciranje

- Vzemite pakiranje zdravila Cimzia iz hladilnika.
 - Če manjka pečat ali če je zlomljen – ne uporabljajte in se posvetujte s farmacevtom
- Iz škatlice z zdravilom Cimzia vzemite naslednje pripomočke in jih razporedite po čisti, ravni površini:
 - eno ali dve napoljeni injekcijski brizgi, odvisno od predpisanega odmerka
 - en ali dva alkoholna zloženača
- Preverite rok uporabnosti na pakiranju in podstavku z zdravilom. Zdravila Cimzia ne smete uporabljajte po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pakiranju in podstavku z zdravilom poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

- Pred injiciranjem naj se napolnjena injekcijska brizga segreje na sobno temperaturo. To bo trajalo 30 minut. To bo zmanjšalo neprijeten občutek ob injiciranju.
 - Napolnjene brizge ne segrevajte – naj se segreje sama.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo odstranite s podstavka tako, da jo držite za telo, kot prikazuje Slika 2. **Med odstranjevanjem** (kot prikazuje Slika 3) se **NE dotikajte aktivacijskih nastavkov za varovalo za iglo (označeno s 3 na Sliki 1), da predčasno ne zaprete igle z varovalom za iglo.**



Slika 2



Slika 3

- Injekcijske brizge ne smete uporabiti, če vam je padla in ni bila zapakirana.
- Ne snemite pokrovčka, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
- Temeljito si umijte roke.

2. Izbira in priprava mesta za injiciranje

- Izberite mesto na stegnu ali trebuhu.
- Za vsako naslednjo injekcijo morate uporabiti drugo mesto.
 - Ne injicirajte v predelih, kjer je koža rdeča, poškodovana ali otrdela.
 - Mesto za injiciranje obrišite s priloženim alkoholnim zložencem, s krožnim gibom navzven.
 - Pred injiciranjem se tega predela ne dotikajte več.
 - Ne injicirajte dokler se koža ne posuši.

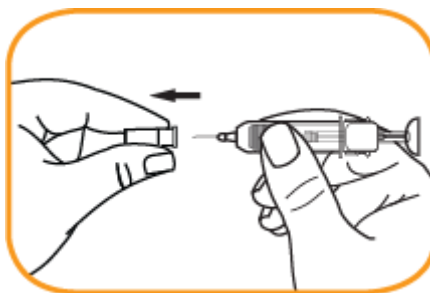
3. Injiciranje

- Injekcijske brizge ne stresajte.

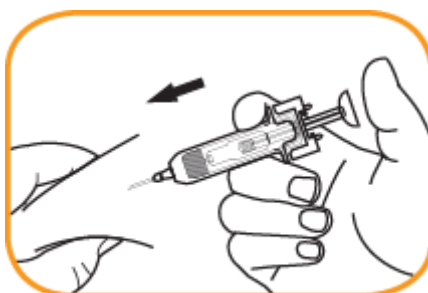


Preverite zdravilo v telesu injekcijske brizge.

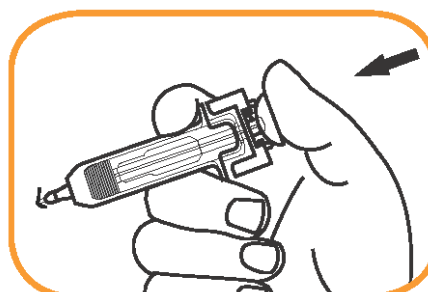
- Ne uporabite brizge, če je raztopina obarvana, motna ali če v njej vidite delce.
- Vidite lahko zračne mehurčke - to je povsem normalno. Subkutano injiciranje raztopine z mehurčki ni škodljivo.
- Z igle odstranite pokrovček tako, da ga potegnete naravnost. Pazite, da se igle ne dotaknete s prsti, oziroma da se z njo česa ne dotaknete. **Med odstranjevanjem se NE dotikajte aktivacijskih nastavkov varovala za iglo (označeno s 3 na Sliki 1), da predčasno ne zaprete igle z varovalom za iglo.** Injicirajte v 5 minutah po odstranitvi pokrovčka z igle.



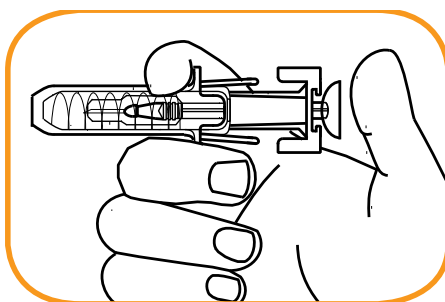
- Z eno roko nežno primite očiščeni predel kože in ga čvrsto držite.
- Z drugo roko primaknite brizgo h koži pod kotom 45 stopinj.
- S hitrim in kratkim gibom iglo do konca potisnite v kožo.



- S prvo roko sprostite kožo.
- Glavo bata potisnite do konca, dokler ni apliciran **celotni odmerek** in je glava bata med aktivacijskima nastavkoma varovala za iglo. Izpraznitev injekcijske brizge lahko traja do 10 sekund.



- Ko je brizga prazna, previdno odstranite iglo iz kože pod enakim kotom, kot ste jo vanjo potisnili.
- Palec umaknite z glave bata. Prazna injekcijska brizga in igla se bosta **samodejno premaknili nazaj v notranjost brizge** in zaskočili.
- Varnostni mehanizem igle se ne bo sprožil, če ni bil apliciran celoten odmerek.



- S kosom gaze nekaj sekund pritiskajte na mesto injiciranja:

- Mesta injiciranja ne drgnite.
- Če je treba, ga lahko pokrijete z majhnim samolepilnim obližem.

4. Po uporabi

- Brizge ne uporabite ponovno.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.
- Če je potrebna druga injekcija, ki jo je predpisal zdravnik, ponovite postopek injiciranja pri koraku 2.

Navodilo za uporabo

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku certolizumab pegol

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Cimzia in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Cimzia
3. Kako uporabljati zdravilo Cimzia
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cimzia
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Od zdravnika boste dobili tudi Opozorilno kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne informacije o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred začetkom prejemanja zdravila Cimzia ter med zdravljenjem z zdravilom Cimzia. Opozorilno kartico za bolnika hranite pri sebi.

1. Kaj je zdravilo Cimzia in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Cimzia vsebuje učinkovino certolizumab pegol, ki je del humaniziranega protitelesa. Protitelesa so beljakovine, ki specifično prepoznajo druge beljakovine in se nanje vežejo. Cimzia se veže na posebno beljakovino, ki se imenuje tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- α). Zdravilo Cimzia tako zavira TNF- α in zmanjša vnetne bolezni, kot so revmatoidni artritis, aksialni spondiloartritis, psoriatični artritis in luskavica. Zdravila, ki se vežejo na TNF- α , imenujemo tudi zaviralce TNF.

Zdravilo Cimzia se uporablja pri odraslih za naslednje vnetne bolezni:

- **revmatoidni artritis,**
- **aksialni spondiloartritis** (vključno z ankilozirajočim spondilitisom in aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis),
- **psoriatični artritis,**
- **psoriza v plakih.**

Revmatoidni artritis

Zdravilo Cimzia se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa. Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov. Če imate zmerno do hud aktivni revmatoidni artritis, vam bodo najprej morda dali druga zdravila, običajno metotreksat. Če se ne odzovete dovolj dobro na ta zdravila, vam bodo za zdravljenje vašega revmatoidnega artritisa dali zdravilo Cimzia v kombinaciji z metotreksatom. Če zdravnik presodi, da je metotreksat za vas neprimeren, lahko zdravilo Cimzia prejimate samo.

Zdravilo Cimzia v kombinaciji z metotreksatom se lahko uporablja tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in progresivnega revmatoidnega artritisa brez predhodne uporabe metotreksata ali drugih zdravil.

Zdravilo Cimzia v kombinaciji z metotreksatom se uporablja za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- upočasnitev poškodbe hrustanca in kosti sklepov, ki jih povzroča bolezen,
- izboljšanje vaše telesne funkcije in opravljanja vsakodnevnih nalog.

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Zdravilo Cimzia se uporablja za zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa in aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis (včasih navedeno kot neradiografski aksialni spondiloartritis). Ti bolezni sta vnetni bolezni hrbtenice. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali neradiografski aksialni spondiloartritis boste najprej dobili druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Cimzia za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- izboljšanje vaše telesne funkcije in opravljanja vsakodnevnih nalog.

Psoriatični artritis

Zdravilo Cimzia se uporablja za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa. Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriza. Če imate aktivni psoriatični artritis, boste najprej dobili druga zdravila, običajno metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste dobili zdravilo Cimzia v kombinaciji z metotreksatom za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- izboljšanje vaše telesne funkcije in opravljanja vsakodnevnih nalog.

Če zdravnik presodi, da je metotreksat za vas neprimeren, lahko zdravilo Cimzia prejimate samo.

Psoriza v plakih

Zdravilo Cimzia se uporablja za zdravljenje zmerne do hude psorize v plakih. Psoriza v plakih je vnetna bolezen kože, ki lahko prizadene tudi lasišče in nohte.

Zdravilo Cimzia se uporablja za zmanjšanje kožnega vnetja ter drugih znakov in simptomov bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Cimzia

NE uporabljajte zdravila Cimzia

- če ste **ALERGIČNI** na (preobčutljivi za) certolizumab pegol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če imate resno okužbo, vključno z aktivno **TUBERKULOZO (TB)**
- če imate zmerno ali hudo **SRČNO POPUŠČANJE**; pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate resno srčno obolenje

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred zdravljenjem z zdravilom Cimzia zdravniku povejte, če opazite karkoli od spodaj navedenega:

Alergijske reakcije

- Če imate **ALERGIJSKE REAKCIJE**, kot so tiščanje v prsih, piskanje, omotičnost, otekanje ali izpuščaj, uporabo zdravila Cimzia prekinite in **TAKOJ** obvestite svojega zdravnika. Nekaj teh reakcij se lahko pojavi po prvi uporabi zdravila Cimzia.
- Če ste kdaj imeli alergijsko reakcijo na lateks.

Okužbe

- Če ste kdaj imeli **PONAVLJAJOČE SE ali OPORTUNISTIČNE OKUŽBE** ali druga stanja, ki povečajo tveganje za okužbe (npr. zdravljenje z imunosupresivi, zdravili, ki lahko zmanjšajo obrambno sposobnost vašega organizma).
- Če imate okužbo ali če se pri vas pojavijo simptomi, kot so zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. V času zdravljenja z zdravilom Cimzia se boste morda hitreje okužili; možne so tudi resne okužbe, ki lahko v redkih primerih ogrozijo vaše življenje.
- Ker so pri bolnikih poročali o primerih **TUBERKULOZE (TB)**, bo vaš zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cimzia preveril, če imate znake in simptome tuberkuloze. To

vključuje temeljit pregled vaših predhodnih bolezni, rentgensko slikanje prsnega koša in tuberkulinski test. Izvedba teh testov mora biti zabeležena na vaši Opozorilni kartici za bolnika. Če je diagnosticirana latentna (neaktivna) oblika tuberkuloze, boste morali morda pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cimzia jemati ustrezna zdravila za preprečevanje tuberkuloze. V redkih primerih se lahko tuberkuloza razvije tudi med zdravljenjem, čeprav ste prejeli preventivno zdravljenje za tuberkulozo. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kdaj imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku z osebo, ki je imela tuberkulozo. Če se med ali po zdravljenju pojavijo simptomi tuberkuloze (dalj časa trajajoč kašelj, izguba telesne mase, ravnodušnost, rahlo zvišana telesna temperatura) ali katere druge okužbe, se takoj posvetujte z zdravnikom.

- Če pri vas obstaja tveganje za okužbo z **VIRUSOM HEPATITISA B (HBV)**, če ste njegov prenašalec ali pa imate aktivno okužbo, lahko pri osebah, ki so prenašalci virusa, zdravilo Cimzia poveča tveganje reaktivacije. Če se to zgodi, morate zdravljenje z zdravilom Cimzia nemudoma prekiniti. Pred zdravljenjem z zdravilom Cimzia vas mora zdravnik testirati na okužbo s HBV.

Srčno popuščanje

- Če imate blago **SRČNO POPUŠČANJE** in se zdravite z zdravilom Cimzia, mora zdravnik pozorno spremljati stanje vašega srčnega popuščanja. Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate ali ste imeli resno srčno obolenje. Če se pri vas pojavijo novi ali se poslabšajo obstoječi simptomi srčnega popuščanja (npr. kratka sapa ali otekanje stopal), se takoj posvetujte s svojim zdravnikom. Zdravnik se bo morda odločil, da zdravljenje z zdravilom Cimzia prekine.

Rak

- V redkih primerih so poročali o določenih vrstah **RAKA** pri bolnikih, ki so uporabljali zdravilo Cimzia ali druge zaviralce TNF. Osebe s hujšo obliko revmatoidnega artritisa, ki imajo to bolezen že daljši čas, so lahko izpostavljene nadpovprečnemu tveganju za vrsto raka, ki prizadene limfni sistem in se imenuje limfom. Če jemljete zdravilo Cimzia, se lahko tveganje za nastanek limfoma ali drugih vrst raka poveča. Poleg tega so pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Cimzia, občasno poročali o primerih nemelanomskega raka kože. Če se med zdravljenjem z zdravilom Cimzia ali po njem pojavijo nove kožne tvorbe ali pa se že obstoječe tvorbe spremenijo, o tem obvestite svojega zdravnika.
- Pri otrocih in mladostnikih, ki so jemali zaviralce TNF, so se pojavili primeri raka, vključno z neobičajnimi oblikami, ki so se včasih končali s smrtjo (glejte še spodaj »Otroci in mladostniki«).

Druga obolenja

- Bolniki s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) ali bolniki, ki so hudi kadilci, so med zdravljenjem z zdravilom Cimzia lahko izpostavljeni povečanemu tveganju za nastanek raka. Če imate KOPB ali ste hud kadilec, se posvetujte z zdravnikom o tem, če je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.
- Če imate bolezen živčevja, kot je multipla skleroza, se bo vaš zdravnik odločil, ali lahko uporabljate zdravilo Cimzia.
- Pri nekaterih bolnikih telo morda ne proizvaja dovolj krvnih celic, ki telesu pomagajo v boju proti okužbam ali pomagajo ustaviti krvavitve. Pri pojavu zvišane telesne temperature, ki ne mine, ter pri hitrem nastanku modric in krvavitev ali močni bledici nemudoma pokličite zdravnika. Morda se bo odločil, da zdravljenje z zdravilom Cimzia prekine.
- V redkih primerih se lahko razvijejo simptomi bolezni, ki se imenuje lupus (npr. dalj časa trajajoč izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečina v sklepih in utrujenost). Če se ti simptomi pojavijo, se posvetujte s svojim zdravnikom. Morda se bo odločil, da zdravljenje z zdravilom Cimzia prekine.

Cepjenja

- Obvestite svojega zdravnika, če ste bili nedavno cepljeni ali ste naročeni na cepljenje. Med zdravljenjem z zdravilom Cimzia nekaterih (živih) cepiv ne smete prejemati.

- Določena cepljenja lahko povzročijo okužbe. Če ste prejeli zdravilo Cimzia med nosečnostjo, je lahko vaš dojenček izpostavljen večjemu tveganju za okužbo vse do 5 mesecev od vašega zadnjega odmerka, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Pomembno je, da poveste vašemu otroškemu zdravniku in drugim zdravstvenim delavcem o vaši uporabi zdravila Cimzia, da se bodo lahko odločili kdaj naj vaš dojenček prejme cepivo.

Operativni in zobozdravstveni posegi

- Če ste naročeni na operativni ali zobozdravstveni poseg, o tem obvestite svojega zdravnika. Kirurgu ali zobozdravniku, ki bo poseg opravljal, povejte, da se zdravite z zdravilom Cimzia in mu pokažite Opozorilno kartico za bolnika.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Cimzia pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Cimzia

Zdravila Cimzia **NE** smete jemati, če za zdravljenje revmatoidnega artritisa jemljete naslednja zdravila:

- anakinra
- abatacept

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Cimzia lahko jemljete z naslednjimi zdravili:

- metotreksatom,
- kortikosteroidi, ali
- zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID).

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Izkušnje z uporabo zdravila Cimzia med nosečnostjo so omejene. Zdravilo Cimzia se sme uporabljati med nosečnostjo samo, če je nedvomno potrebno. Če ste ženska v rodni dobi, se posvetujte s svojim zdravnikom o uporabi primerne oblike kontracepcije. Pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, je treba razmisliti o uporabi kontracepcije še 5 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Cimzia.

Če ste prejeli zdravilo Cimzia med nosečnostjo, je vaš dojenček lahko izpostavljen večjemu tveganju za okužbo. Pomembno je, da poveste vašemu otroškemu zdravniku in drugim zdravstvenim delavcem o vaši uporabi zdravila Cimzia, preden vaš dojenček prejme cepivo (za več informacij glejte poglavje o cepljenju).

Zdravilo Cimzia se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Cimzia lahko v manjši meri vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Po uporabi zdravila Cimzia se lahko pojavi omotičnost (vključno z občutkom vrtenja v glavi, zamegljenim vidom in utrujenostjo).

Zdravilo Cimzia vsebuje natrijev acetat in natrijev klorid

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 400 mg, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Cimzia

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Revmatoidni artritis

- Začetni odmerek za odrasle z revmatoidnim artritisom je 400 mg, ki ga bolniki prejmejo na začetku zdravljenja, po dveh in po štirih tednih.
- Temu sledi vzdrževalni odmerek 200 mg vsak 2. teden. Če se boste odzvali na zdravilo, vam zdravnik lahko predpiše alternativno vzdrževalno zdravljenje z odmerjanjem 400 mg vsake 4 tedne.
- Metotreksat bolniki med uporabo zdravila Cimzia jemljejo naprej. Če se zdravnik odloči, da metotreksat ni primeren, se lahko zdravilo Cimzia jemlje samostojno.

Aksialni spondiloartritis

- Začetni odmerek za odrasle z aksialnim spondiloartritisom je 400 mg, ki ga bolniki prejmejo na začetku zdravljenja, po dveh in po štirih tednih.
- Sledi vzdrževalni odmerek 200 mg vsak drugi teden (po 6 tednih) ali 400 mg vsake 4 tedne (po 8 tednih) po navodilih zdravnika. Če ste zdravilo Cimzia prejeli vsaj 1 leto in se nanj odzivaste, vam lahko zdravnik predpiše zmanjšan vzdrževalni odmerek 200 mg vsake 4 tedne.

Psoriatični artritis

- Začetni odmerek za odrasle s psoriatičnim artritisom je 400 mg, ki ga bolniki prejmejo na začetku zdravljenja, po dveh in po štirih tednih.
- Temu sledi vzdrževalni odmerek 200 mg vsak 2. teden. Če se boste odzvali na zdravilo, vam bo zdravnik lahko predpisal alternativni vzdrževalni odmerek 400 mg vsake 4 tedne.
- Metotreksat bolniki med uporabo zdravila Cimzia jemljejo naprej. Če se zdravnik odloči, da metotreksat ni primeren, se lahko zdravilo Cimzia jemlje samostojno.

Psoriaza v plakih

- Začetni odmerek za odrasle s psoriazo v plakih je 400 mg vsaka 2 tedna, ki ga bolniki prejmejo na začetku zdravljenja, po dveh in po štirih tednih.
- Temu sledi vzdrževalni odmerek 200 mg vsaka 2 tedna ali 400 mg vsaka 2 tedna po navodilih zdravnika.

Kako se daje zdravilo Cimzia

Zdravilo vam bo običajno dajal zdravnik specialist ali drug zdravstveni delavec. Zdravilo Cimzia boste dobivali v eni (odmerek 200 mg) ali dveh injekcijah (odmerek 400 mg) pod kožo (subkutana uporaba, okrajšava: s.c.). Običajno se injicira v stegno ali trebuh. Vendar pa si zdravila ne injicirajte v predel kože, ki je pordel, podplut ali otrdel.

Navodila za samoinjiciranje zdravila Cimzia

Če ste bili za to ustrezno usposobljeni, vam lahko zdravnik dovoli, da si zdravilo injicirate sami. Preberite navodilo za injiciranje zdravila Cimzia na koncu tega navodila za uporabo.

Če vam je zdravnik dovolil samoinjiciranje zdravila, se z zdravnikom pred nadaljevanjem samoinjiciranja posvetujte:

- po 12 tednih, če imate revmatoidni artritis, aksialni spondiloartritis ali psoriatični artritis ali
- po 16 tednih, če imate psoriazo v plakih.

Namen tega je, da zdravnik ugotovi, ali zdravilo Cimzia pri vas učinkuje ali pa je treba razmisliti o drugem zdravljenju.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Cimzia, kot bi smeli

Če vam je zdravnik dovolil, da si zdravilo injicirate sami in ste si zdravilo Cimzia po pomoti injicirali večkrat kot je predpisano, morate zdravnika o tem obvestiti. S seboj vedno vzemite svojo Opozorilno kartico za bolnika in zunanjo ovojnino/škatlico, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Cimzia

Če vam je zdravnik dovolil, da si zdravilo injicirate sami in ste si ga pozabili injicirati, si naslednji odmerek vbrizgajte takoj, ko je to mogoče. Nato se z zdravnikom posvetujte in si po navodilih injicirajte naslednje odmerke.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Cimzia

Zdravila Cimzia ne smete prenehati uporabljati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

NEMUDOMA obvestite svojega zdravnika, če ste opazili katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije (urtikarija)
- otečen obraz, roke, stopala (angioedem)
- težave z dihanjem, požiranjem (za te simptome so vzroki lahko različni)
- kratka sapa ob fizičnem naporu ali v ležečem položaju, ali otekanje stopal (srčno popuščanje)
- simptomi krvnih bolezni, kot so dalj časa trajajoča zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica (pancitopenija, anemija, majhno število trombocitov, majhno število belih krvnih celic)
- hudi kožni izpuščaji. Ti se lahko pojavijo kot rdečkaste pege v obliki tarče ali okrogli izpuščaji na trupu, pogosto z mehurčki v sredini, luščenje kože, razjede v ustih, žrelu, nosu, na spolovilih in očeh. Pred tem pa lahko pride do povišane telesne temperature in gripi podobnih simptomov (Stevens-Johnsonov sindrom)

Svojega zdravnika obvestite **ČIMPREG**, če ste opazili katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, slabost, rane, težave z zobmi, pekoč občutek ob uriniranju
- občutek šibkosti ali utrujenost
- kašelj
- mravljinčenje
- omrtvičenost
- dvojni vid
- šibkost rok in nog
- bule in odprte rane, ki se ne celijo

Zgoraj opisani simptomi so lahko posledica nekaterih v nadaljevanju navedenih neželenih učinkov, ki so jih opazili pri zdravljenju z zdravilom Cimzia:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bakterijske okužbe na različnih mestih (nabiranje gnoja)
- virusne okužbe (vključno s herpesom na ustnici, Herpesom zoster in gripo)
- zvišana telesna temperatura
- zvišan krvni tlak
- izpuščaj ali srbenje
- glavoboli (vključno z migrenami)
- motnje občutkov, kot so omrtvičenost, mravljinčenje, pekoč občutek
- občutek šibkosti in splošnega slabega počutja
- bolečine
- obolenja krvi
- težave z jetri

- reakcije na mestu injiciranja
- slabost

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- alergijske reakcije, vključno z alergijskim rinitisom in alergijskimi reakcijami na zdravilo (vključno z anafilaktičnim šokom)
- protitelesa usmerjena proti normalnemu tkivu
- rak krvi in limfatičnega sistema, kot sta limfom in levkemija
- rak čvrstih organov
- kožni rak, predrakave kožne lezije
- benigni (nerakavi) tumorji in ciste (vključno s kožnimi)
- obolenja srca, vključno z oslabiljeno srčno mišico, srčnim popuščanjem, srčnim napadom, tiščanje ali pritisk v prsih, motnje srčnega ritma, vključno z nepravilnim srčnim utripom
- edem (otekanje obraza ali nog)
- simptomi lupusa (imunska bolezen/ bolezen veznega tkiva) (bolečine v sklepih, kožni izpuščaj, fotosenzitivnost in zvišana telesna temperatura)
- vnetje krvnih žil
- sepsa (huda okužba, ki ima lahko za posledico odpoved organov, šok ali smrt)
- okužba s tuberkulozo
- glivične okužbe (pojavi se, kadar je sposobnost organizma za obrambo pred okužbami zmanjšana)
- obolenja in vnetja dihal (vključno z astmo, kratko sapo, kašljem, zamašenimi sinusi, vnetjem rebrne mreže ali oteženo dihanje)
- obolenja želodca, vključno z nabiranjem tekočine v trebuhu, razjedami (vključno z razjedami v ustih), perforacija, napihnenost, zgaga zaradi vnetja, težave z želodcem, suha usta
- obolenja žolčnika in žolčevodov
- mišična obolenja, vključno s povečanimi vrednostmi mišičnih encimov
- spremembe vrednosti različnih soli v krvi
- spremembe vrednosti holesterola in maščob v krvi
- krvni strdki v venah ali pljučih
- krvavitve ali nastajanje modric
- spremembe števila krvnih celic, vključno z majhnim številom rdečih krvnih celic (anemija), majhnim številom trombocitov, povečanim številom trombocitov
- otekli limfni vozli
- gripi podobni simptomi, mrzlica, spremembe v zaznavi temperature, nočno potenje, vročinski valovi
- tesnoba in motnje razpoloženja, kot so depresija, motnje teka, spremembe telesne mase
- zvonjenje v ušesih
- vertigo (vrtoglavica)
- občutek šibkosti, vključno z izgubo zavesti
- obolenja živcev v okončinah, vključno s simptomi omrtvičenosti, mravljinčenja, pekočim občutkom, omotičnostjo, tremorjem
- kožna obolenja, kot so pojav ali poslabšanje luskavice, vnetje kože (kot je ekcem), motnje žlez znojnic, razjede, fotosenzitivnost, akne, izguba las, razbarvanost, odstopanje nohtov, suha koža in poškodbe
- motnje pri celjenju
- obolenja sečil, vključno z okvarjenim delovanjem ledvic, krvjo v urinu in motnjami uriniranja
- motnje menstrualnega cikla (menstruacije), vključno z izostankom krvavitve, ali močnimi ali nerednimi krvavitvami
- obolenja dojk
- vnetje oči in vek, motnje vida, težave s solzenjem
- zvišanje nekaterih krvnih parametrov (zvišanje alkalne fosfataze v krvi)
- podaljšan čas pri testu koagulacije (strjevanja krvi)

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- rak prebavil, melanom
- vnetje pljuč (intersticijska pljučna bolezen, pnevmonitis)
- kap, zamašitev krvnih žil (arterioskleroza), slaba prekrvavitev, ki povzroči odrevenelost in bledico prstov rok in nog (Raynaudov fenomen), lisasto škrlatno obarvanje kože, majhne vene na površini kože lahko postanejo vidne
- vnetje osrčnika
- srčna aritmija
- povečana vranica
- povečanje mase rdečih krvničk
- nenormalna morfologija belih krvničk
- nastanek kamnov v žolčniku
- težave z ledvicami (vključno z nefritisom)
- obolenja imunskega sistema, kot so sarkoidoza (izpuščaj, bolečine v sklepih, zvišana telesna temperatura), serumska bolezen, vnetje maščobnega tkiva, angionevrotski edem (otekanje ustnic, obraza in grla)
- motnje v delovanju ščitnice (golša, utrujenost, hujšanje)
- zvišana vrednost železa v telesu
- zvišana koncentracija sečne kisline v krvi
- poskusi samomora, duševne motnje, delirij
- vnetje slušnega, očesnega ali obraznega živca, motnje koordinacije ali ravnotežja
- povečana motiliteta prebavil
- fistula (povezava med organi) (kjerkoli)
- obolenja ustne votline, vključno z bolečinami pri požiranju
- luščenje kože, vročinski izpuščaji, motnje v strukturi las
- motnje spolne funkcije
- krči
- poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost)
- Stevens-Johnsonov sindrom (huda kožna bolezen, katere zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj)
- vnetni kožni izpuščaj (multiformni eritem)
- lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah)

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- multipla skleroza*
- Guillain-Barréjev sindrom*
- karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka)*
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.

* Te dogodke povezujejo s to skupino zdravil, vendar pogostnost pri zdravljenju z zdravilom Cimzia ni znana.

Drugi neželeni učinki

Pri uporabi zdravila Cimzia za zdravljenje drugih bolezni so se občasno pojavili naslednji neželeni učinki:

- stenoza prebavne cevi (zožitev dela prebavil)
- obstrukcija prebavne poti (zapora prebavnega sistema)
- poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja
- spontani splav
- azoospermija (odsotnost spermijev v spermi)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Cimzia

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in injekcijskem peresniku poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjeni injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Napolnjeni injekcijski peresniki se lahko shranjujejo pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 10 dni in zaščiteni pred svetlobo. Po koncu tega obdobja **je treba** napolnjene injekcijske peresnike **uporabiti ali zavreči**.

Ne uporabljajte tega zdravila, če je raztopina obarvana, motna ali če vidite delce v njej.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Cimzia

- Učinkovina je certolizumab pegol. En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 200 mg certolizumab pegola v enem mililitru.
- Pomožne snovi so: natrijev acetat, natrijev klorid in voda za injekcije (glejte "Zdravilo Cimzia vsebuje natrijev acetat in natrijev klorid" v poglavju 2).

Izgled zdravila Cimzia in vsebina pakiranja

Zdravilo Cimzia je raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (AutoClicks) za takojšnjo uporabo. Raztopina je bistra do opalescentna, brezbarvna do rumena.

Eno pakiranje zdravila Cimzia vsebuje:

- dva AutoClicks napolnjena injekcijska peresnika z raztopino, in
- dva alkoholna zloženca (za čiščenje izbranega mesta injiciranja).

Na voljo je pakiranje z 2 injekcijskima peresnikoma in 2 alkoholnima zložencema, večkratno pakiranje s 6 (3 pakiranja po 2) napolnjenimi injekcijskimi peresniki in 6 (3 pakiranja po 2) alkoholnimi zloženci ter večkratno pakiranje z 10 (5 pakiranj po 2) napolnjenimi injekcijskimi peresniki in 10 (5 pakiranj po 2) alkoholnimi zloženci.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruselj

Belgija

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom (Northern Ireland)

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

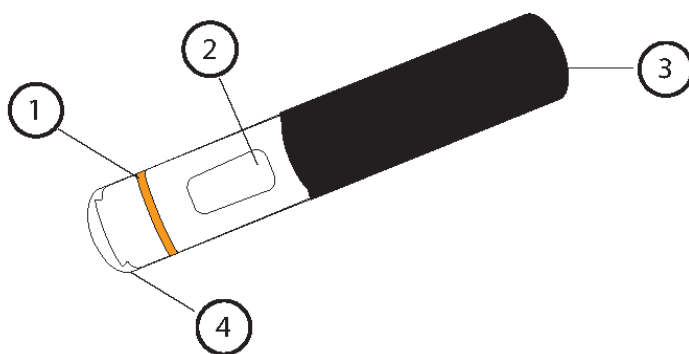
Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

NAVODILA ZA UPORABO NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA ZDRAVILA CIMZIA

Če so bili za to ustrezno usposobljeni, si lahko bolniki zdravilo injicirajo sami ali pa to stori nekdo drug, na primer družinski član ali prijatelj. Navodila, ki so pred vami, opisujejo postopek uporabe napolnjenega injekcijskega peresnika (AutoClicks) za injiciranja zdravila Cimzia. Natančno jih preberite in jim sledite korak za korakom. O tehniki samoinjiciranja vas bo poučil zdravnik ali drug zdravstveni delavec. Dokler niste povsem prepričani, da razumete, kako je treba odmerek pripraviti in ga injicirati, si zdravila Cimzia ne poskušajte injicirati.

Spodaj je shema napolnjenega injekcijskega peresnika AutoClicks.



- 1: oranžni trak
2: okence
3: črni ročaj
4: prozorni pokrovček

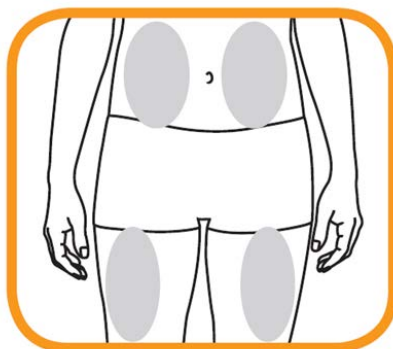
1. Priprava na injiciranje

- Vzemite pakiranje zdravila Cimzia iz hladilnika.
- Če manjka pečat ali če je zlomljen – ne uporabljajte in se posvetujte s farmacevtom.

- Iz škatlice z zdravilom Cimzia vzemite naslednje pripomočke in jih razporedite po čisti, ravni površini:
 - En ali dva napolnjena injekcijska peresnika AutoClicks, odvisno od predpisanega odmerka
 - en ali dva alkoholna zloženca
- Preverite rok uporabnosti na napolnjenem injekcijskem peresniku in na pakiranju. Po preteku datuma, navedenega na pakiranju in na napolnjenem injekcijskem peresniku poleg oznake EXP, zdravila Cimzia ne uporabljajte. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Pred injiciranjem naj se napolnjeni injekcijski peresnik AutoClicks segreje na sobno temperaturo. To bo trajalo 30-45 minut. To bo zmanjšalo neprijeten občutek ob injiciranju.
 - Napolnjenega injekcijskega peresnika ne segrevajte – naj se segreje sam.
 - Ne snemite pokrovčka, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
- Temeljito si umijte roke.

2. Izbira in priprava mesta za injiciranje

- Izberite mesto na stegnu ali trebuhu.



- Za vsako naslednjo injekcijo morate uporabiti drugo mesto.
 - Ne injicirajte v predelih, kjer je koža rdeča, poškodovana ali otrdela.
 - Mesto za injiciranje obrišite s priloženim alkoholnim zložencem, s krožnim gibom navzven.
 - Tega predela se ne dotikajte več, dokler si ne boste dali injekcije.

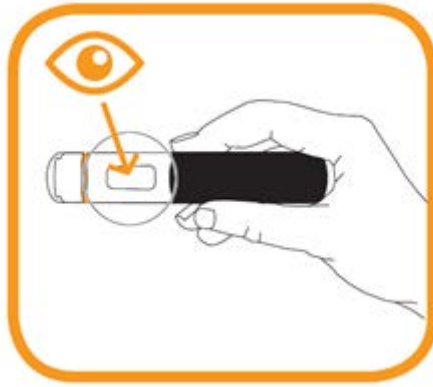
3. Injiciranje

- Napolnjeni injekcijski peresnik AutoClicks je oblikovan tako, da deluje natančno in varno. Vendar, če gre karkoli narobe pri sledečih korakih in/ali če ste negotovi pri postopku injiciranja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne stresajte.

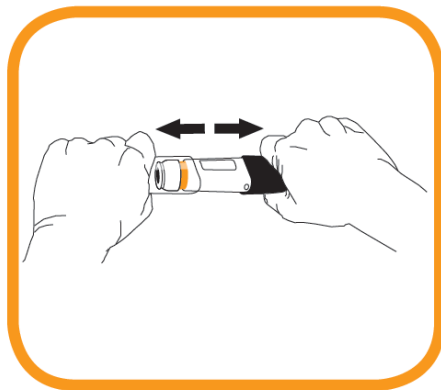


Preverite zdravilo skozi okence.

- Ne uporabite napolnjenega injekcijskega peresnika, če je raztopina obarvana, motna ali če v njej vidite delce.
- Vidite lahko zračne mehurčke - to je povsem normalno. Subkutano injiciranje raztopine, ki vsebuje mehurčke je neškodljivo.



- Z eno roko čvrsto držite črni ročaj napolnjenega injekcijskega peresnika.
- Z drugo roko primite prozorni pokrovček in ga potegnite naravnost dol. Med odstranjevanjem pokrovčka ne zvijajte, saj lahko tako blokirate notranji mehanizem.



- Injicirajte v 5 minutah po odstranitvi pokrovčka. **Ne pokrivajte s pokrovčkom.**
- Čeprav je skrita pred pogledom, je konica injekcijske igle sedaj odkrita. Ne poskušajte se je dotakniti, ker bi lahko s tem aktivirali napolnjeni injekcijski peresnik. Držite napolnjeni injekcijski peresnik h koži (pod kotom 90 stopinj), ki je bila predhodno očiščena (mesto injiciranja).



- Napolnjeni injekcijski peresnik čvrsto potisnite v kožo. Injiciranje se začne, ko zaslišite prvi "klik" in oranžni trak na dnu napolnjenega injekcijskega peresnika izgine.



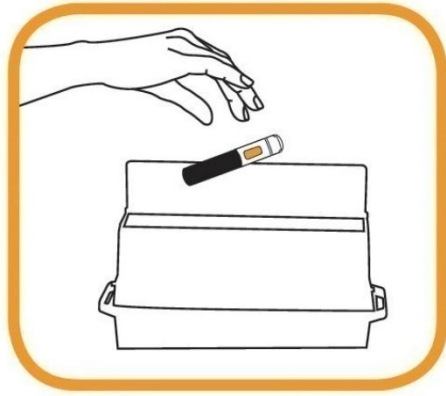
- Napolnjeni injekcijski peresnik še naprej čvrsto držite potisnjenega v kožo, dokler ne slišite drugi "klik" in se okence obarva oranžno. To lahko traja tudi do 15 sekund. V tem času bo injiciranje zaključeno. Če se okence obarva oranžno in slišite drugi "klik", to pomeni, da je bilo injiciranje končano. Če ste negotovi glede postopka injiciranja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Injiciranja ne ponovite, dokler se ne posvetujete z zdravnikom ali farmacevtom.



- Injekcijska igla se bo avtomatično pomaknila nazaj v prazen peresnik. Ne poskušajte se dotakniti injekcijske igle.
- Uporabljeni peresnik lahko odstranite tako, da ga previdno potegnete iz kože naravnost navzgor.
- S kosom gaze nekaj sekund pritiskajte na mesto injiciranja:
 - Mesta injiciranja ne drgnite.
 - Če je potrebno, ga lahko pokrijete z majhnim samolepilnim obližem.

4. Po uporabi

- Peresnika ne uporabite ponovno. Ni treba pokriti s pokrovčkom.
- Po injiciranju uporabljen/e peresnik/e zavržite v poseben vsebnik, kot vam je naročil vaš zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.



- Vsebnik shranjujte nedosegljivo otrokom.
- Če potrebujete drugo injekcijo, ki vam jo je predpisal zdravnik, ponovite postopek injiciranja pri koraku 2.

Navodilo za uporabo

Cimzia 200 mg raztopina za injiciranje v odmernem vložku certolizumab pegol

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Cimzia in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Cimzia
3. Kako uporabljati zdravilo Cimzia
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cimzia
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Od zdravnika boste dobili tudi Opozorilno kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne informacije o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred začetkom prejemanja zdravila Cimzia ter med zdravljenjem z zdravilom Cimzia. Opozorilno kartico za bolnika hranite pri sebi.

1. Kaj je zdravilo Cimzia in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Cimzia vsebuje učinkovino certolizumab pegol, ki je del humaniziranega protitelesa. Protitelesa so beljakovine, ki specifično prepoznajo druge beljakovine in se nanje vežejo. Cimzia se veže na posebno beljakovino, ki se imenuje tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- α). Zdravilo Cimzia tako zavira TNF- α in zmanjša vnetne bolezni, kot so revmatoidni artritis, aksialni spondiloartritis, psoriatični artritis in luskavica. Zdravila, ki se vežejo na TNF- α , imenujemo tudi zaviralce TNF.

Zdravilo Cimzia se uporablja pri odraslih za naslednje vnetne bolezni:

- **revmatoidni artritis,**
- **aksialni spondiloartritis** (vključno z ankilozirajočim spondilitisom in aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis),
- **psoriatični artritis,**
- **psoriaza v plakih.**

Revmatoidni artritis

Zdravilo Cimzia se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa. Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov. Če imate zmerno do hud aktivni revmatoidni artritis, vam bodo najprej morda dali druga zdravila, običajno metotreksat. Če se ne odzovete dovolj dobro na ta zdravila, vam bodo za zdravljenje vašega revmatoidnega artritisa dali zdravilo Cimzia v kombinaciji z metotreksatom. Če zdravnik presodi, da je metotreksat za vas neprimeren, lahko zdravilo Cimzia prejimate samo.

Zdravilo Cimzia v kombinaciji z metotreksatom se lahko uporablja tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in progresivnega revmatoidnega artritisa brez predhodne uporabe metotreksata ali drugih zdravil.

Zdravilo Cimzia v kombinaciji z metotreksatom se uporablja za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- upočasnitev poškodbe hrustanca in kosti sklepov, ki jih povzroča bolezen,
- izboljšanje vaše telesne funkcije in opravljanja vsakodnevnih nalog.

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Zdravilo Cimzia se uporablja za zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa in aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis (včasih navedeno kot neradiografski aksialni spondiloartritis). Ti bolezni sta vnetni bolezni hrbtenice.

Če imate ankilozirajoči spondilitis ali neradiografski aksialni spondiloartritis boste najprej dobili druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Cimzia za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- izboljšanje vaše telesne funkcije in opravljanja vsakodnevnih nalog.

Psoriatični artritis

Zdravilo Cimzia se uporablja za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa. Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriaz. Če imate aktivni psoriatični artritis, boste najprej dobili druga zdravila, običajno metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste dobili zdravilo Cimzia v kombinaciji z metotreksatom za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- izboljšanje vaše telesne funkcije in opravljanja vsakodnevnih nalog.

Če zdravnik presodi, da je metotreksat za vas neprimeren, lahko zdravilo Cimzia prejimate samo.

Psoriza v plakih

Zdravilo Cimzia se uporablja za zdravljenje zmerne do hude psorize v plakih. Psoriza v plakih je vnetna bolezen kože, ki lahko prizadene tudi lasišče in nohte.

Zdravilo Cimzia se uporablja za zmanjšanje kožnega vnetja ter drugih znakov in simptomov bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Cimzia

NE uporabljajte zdravila Cimzia

- če ste **ALERGIČNI** na (preobčutljivi za) certolizumab pegol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če imate resno okužbo, vključno z aktivno **TUBERKULOZO** (TB)
- če imate zmerno ali hudo **SRČNO POPUŠČANJE**; pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate resno srčno obolenje

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred zdravljenjem z zdravilom Cimzia zdravniku povejte, če opazite karkoli od spodaj navedenega:

Alergijske reakcije

- Če imate **ALERGIJSKE REAKCIJE**, kot so tiščanje v prsih, piskanje, omotičnost, otekanje ali izpuščaji, uporabo zdravila Cimzia prekinite in **TAKOJ** obvestite svojega zdravnika. Nekaj teh reakcij se lahko pojavi po prvi uporabi zdravila Cimzia.
- Če ste kdaj imeli alergijsko reakcijo na lateks.

Okužbe

- Če ste kdaj imeli **PONAVLJAJOČE SE ali OPORTUNISTIČNE OKUŽBE** ali druga stanja, ki povečajo tveganje za okužbe (npr. zdravljenje z imunosupresivi, zdravili, ki lahko zmanjšajo obrambno sposobnost vašega organizma).
- Če imate okužbo ali če se pri vas pojavijo simptomi, kot so zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. V času zdravljenja z zdravilom Cimzia se boste morda hitreje okužili; možne so tudi resne okužbe, ki lahko v redkih primerih ogrozijo vaše življenje.

- Ker so pri bolnikih poročali o primerih **TUBERKULOZE (TB)**, bo vaš zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cimzia preveril, če imate znake in simptome tuberkuloze. To vključuje temeljit pregled vaših predhodnih bolezni, rentgensko slikanje prsnega koša in tuberkulinski test. Izvedba teh testov mora biti zabeležena na vaši Opozorilni kartici za bolnika. Če je diagnosticirana latentna (neaktivna) oblika tuberkuloze, boste morali morda pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cimzia jemati ustrezna zdravila za preprečevanje tuberkuloze. V redkih primerih se lahko tuberkuloza razvije tudi med zdravljenjem, čeprav ste prejeli preventivno zdravljenje za tuberkulozo. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kdaj imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku z osebo, ki je imela tuberkulozo. Če se med ali po zdravljenju pojavijo simptomi tuberkuloze (dalj časa trajajoč kašelj, izguba telesne mase, ravnodušnost, rahlo zvišana telesna temperatura) ali katere druge okužbe, se takoj posvetujte z zdravnikom.
- Če pri vas obstaja tveganje za okužbo z **VIRUSOM HEPATITISA B (HBV)**, če ste njegov prenašalec ali pa imate aktivno okužbo, lahko pri osebah, ki so prenašalci virusa, zdravilo Cimzia poveča tveganje reaktivacije. Če se to zgodi, morate zdravljenje z zdravilom Cimzia nemudoma prekiniti. Pred zdravljenjem z zdravilom Cimzia vas mora zdravnik testirati na okužbo s HBV.

Srčno popuščanje

- Če imate blago **SRČNO POPUŠČANJE** in se zdravite z zdravilom Cimzia, mora zdravnik pozorno spremljati stanje vašega srčnega popuščanja. Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate ali ste imeli resno srčno obolenje. Če se pri vas pojavijo novi ali se poslabšajo obstoječi simptomi srčnega popuščanja (npr. kratka sapa ali otekanje stopal), se takoj posvetujte s svojim zdravnikom. Zdravnik se bo morda odločil, da zdravljenje z zdravilom Cimzia prekine.

Rak

- V redkih primerih so poročali o določenih vrstah **RAKA** pri bolnikih, ki so uporabljali zdravilo Cimzia ali druge zaviralce TNF. Osebe s hujšo obliko revmatoidnega artritisa, ki imajo to bolezen že daljši čas, so lahko izpostavljene nadpovprečnemu tveganju za vrsto raka, ki prizadene limfni sistem in se imenuje limfom. Če jemljete zdravilo Cimzia, se lahko tveganje za nastanek limfoma ali drugih vrst raka poveča. Poleg tega so pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Cimzia, občasno poročali o primerih nemelanomskega raka kože. Če se med zdravljenjem z zdravilom Cimzia ali po njem pojavijo nove kožne tvorbe ali pa se že obstoječe tvorbe spremenijo, o tem obvestite svojega zdravnika.
- Pri otrocih in mladostnikih, ki so jemali zaviralce TNF, so se pojavili primeri raka, vključno z neobičajnimi oblikami, ki so se včasih končali s smrtjo (glejte še spodaj »Otroci in mladostniki«).

Druga obolenja

- Bolniki s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) ali bolniki, ki so hudi kadilci, so med zdravljenjem z zdravilom Cimzia lahko izpostavljeni povečanemu tveganju za nastanek raka. Če imate KOPB ali ste hud kadilec, se posvetujte z zdravnikom o tem, če je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.
- Če imate bolezen živčevja, kot je multipla skleroza, se bo vaš zdravnik odločil, ali lahko uporabljate zdravilo Cimzia.
- Pri nekaterih bolnikih telo morda ne proizvaja dovolj krvnih celic, ki telesu pomagajo v boju proti okužbam ali pomagajo ustaviti krvavitve. Pri pojavu zvišane telesne temperature, ki ne mine, ter pri hitrem nastanku modric in krvavitev ali močni bledici nemudoma pokličite zdravnika. Morda se bo odločil, da zdravljenje z zdravilom Cimzia prekine.
- V redkih primerih se lahko razvijejo simptomi bolezni, ki se imenuje lupus (npr. dalj časa trajajoč izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečina v sklepih in utrujenost). Če se ti simptomi pojavijo, se posvetujte s svojim zdravnikom. Morda se bo odločil, da zdravljenje z zdravilom Cimzia prekine.

Cepjenja

- Obvestite svojega zdravnika, če ste bili nedavno cepljeni ali ste naročeni na cepljenje. Med zdravljenjem z zdravilom Cimzia nekaterih (živih) cepiv ne smete prejemati.
- Določena cepljenja lahko povzročijo okužbe. Če ste prejeli zdravilo Cimzia med nosečnostjo, je lahko vaš dojenček izpostavljen večjemu tveganju za okužbo vse do 5 mesecev od vašega zadnjega odmerka, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Pomembno je, da poveste vašemu otroškemu zdravniku in drugim zdravstvenim delavcem o vaši uporabi zdravila Cimzia, da se bodo lahko odločili kdaj naj vaš dojenček prejme cepivo.

Operativni in zobozdravstveni posegi

- Če ste naročeni na operativni ali zobozdravstveni poseg, o tem obvestite svojega zdravnika. Kirurgu ali zobozdravniku, ki bo poseg opravljal, povejte, da se zdravite z zdravilom Cimzia in mu pokažite Opozorilno kartico za bolnika.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Cimzia pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Cimzia

Zdravila Cimzia **NE** smete jemati, če za zdravljenje revmatoidnega artritisa jemljete naslednja zdravila:

- anakinra
- abatacept

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Cimzia lahko jemljete z naslednjimi zdravili:

- metotreksatom,
- kortikosteroidi, ali
- zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID).

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Izkušnje z uporabo zdravila Cimzia med nosečnostjo so omejene. Zdravilo Cimzia se sme uporabljati med nosečnostjo samo, če je nedvomno potrebno. Če ste ženska v rodni dobi, se posvetujte s svojim zdravnikom o uporabi primerne oblike kontracepcije. Pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, je treba razmisliti o uporabi kontracepcije še 5 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Cimzia.

Če ste prejeli zdravilo Cimzia med nosečnostjo, je vaš dojenček lahko izpostavljen večjemu tveganju za okužbo. Pomembno je, da poveste vašemu otroškemu zdravniku in drugim zdravstvenim delavcem o vaši uporabi zdravila Cimzia, preden vaš dojenček prejme cepivo (za več informacij glejte poglavje o cepljenju).

Zdravilo Cimzia se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Cimzia lahko v manjši meri vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Po uporabi zdravila Cimzia se lahko pojavi omotičnost (vključno z občutkom vrtenja v glavi, zamagljenim vidom in utrujenostjo).

Zdravilo Cimzia vsebuje natrijev acetat in natrijev klorid

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 400 mg, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Cimzia

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Revmatoidni artritis

- Začetni odmerek za odrasle z revmatoidnim artritisom je 400 mg, ki ga bolniki prejmejo na začetku zdravljenja, po dveh in po štirih tednih.
- Temu sledi vzdrževalni odmerek 200 mg vsak 2. teden. Če se boste odzvali na zdravilo, vam zdravnik lahko predpiše alternativno vzdrževalno zdravljenje z odmerjanjem 400 mg vsake 4 tedne.
- Metotreksat bolniki med uporabo zdravila Cimzia jemljejo naprej. Če se zdravnik odloči, da metotreksat ni primeren, se lahko zdravilo Cimzia jemlje samostojno.

Aksialni spondiloartritis

- Začetni odmerek za odrasle z aksialnim spondiloartritisom je 400 mg, ki ga bolniki prejmejo na začetku zdravljenja, po dveh in po štirih tednih.
- Sledi vzdrževalni odmerek 200 mg vsak drugi teden (po 6 tednih) ali 400 mg vsake 4 tedne (po 8 tednih) po navodilih zdravnika. Če ste zdravilo Cimzia prejeli vsaj 1 leto in se nanj odzivaste, vam lahko zdravnik predpiše zmanjšan vzdrževalni odmerek 200 mg vsake 4 tedne.

Psoriatični artritis

- Začetni odmerek za odrasle s psoriatičnim artritisom je 400 mg, ki ga bolniki prejmejo na začetku zdravljenja, po dveh in po štirih tednih.
- Temu sledi vzdrževalni odmerek 200 mg vsak 2. teden. Če se boste odzvali na zdravilo, vam bo zdravnik lahko predpisal alternativni vzdrževalni odmerek 400 mg vsake 4 tedne.
- Metotreksat bolniki med uporabo zdravila Cimzia jemljejo naprej. Če se zdravnik odloči, da metotreksat ni primeren, se lahko zdravilo Cimzia jemlje samostojno.

Psoriaza v plakih

- Začetni odmerek za odrasle s psoriazo v plakih je 400 mg vsaka 2 tedna, ki ga bolniki prejmejo na začetku zdravljenja, po dveh in po štirih tednih zdravljenja.
- Temu sledi vzdrževalni odmerek 200 mg vsaka 2 tedna ali 400 mg vsaka 2 tedna po navodilih zdravnika.

Kako se daje zdravilo Cimzia

Zdravilo vam bo običajno dajal zdravnik specialist ali drug zdravstveni delavec. Zdravilo Cimzia boste dobivali v eni (odmerek 200 mg) ali dveh injekcijah (odmerek 400 mg) pod kožo (subkutana uporaba, okrajšava: s.c.). Običajno se injicira v stegno ali trebuh. Vendar pa si zdravila ne injicirajte v predel kože, ki je pordel, podplut ali otrdel.

Navodila za samoinjiciranje zdravila Cimzia

Zdravilo Cimzia raztopina za injiciranje v odmernem vložku (imenovano tudi "zdravilo") je namenjeno za enkratno uporabo skupaj z elektromehansko injekcijsko napravo ava. Po ustreznem treningu injiciranja, vam bo zdravnik morda dovolil, da si zdravilo Cimzia injicirate sami. Preberite navodila glede injiciranja zdravila Cimzia, ki so na koncu navodila za uporabo in v priročniku, ki je priložen k injekcijski napravi ava. Natančno sledite tem navodilom.

Če vam je zdravnik dovolil samoinjiciranje zdravila, se z zdravnikom pred nadaljevanjem samoinjiciranja posvetujte:

- po 12 tednih, če imate revmatoidni artritis, aksialni spondiloartritis ali psoriatični artritis ali
- po 16 tednih, če imate psoriazo v plakih.

Namen tega je, da zdravnik ugotovi, ali zdravilo Cimzia pri vas učinkuje ali pa je treba razmisliti o drugem zdravljenju.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Cimzia, kot bi smeli

Če vam je zdravnik dovolil, da si zdravilo injicirate sami in ste si zdravilo Cimzia po pomoti injicirali večkrat kot je predpisano, morate zdravnika o tem obvestiti. S seboj vedno vzemite svojo Opozorilno kartico za bolnika in zunanjo ovojnino/škatlico, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Cimzia

Če vam je zdravnik dovolil, da si zdravilo injicirate sami in ste si ga pozabili injicirati, si naslednji odmerek vbrizgajte takoj, ko je to mogoče, in se posvetujte z zdravnikom. Nato se z zdravnikom posvetujte in si po navodilih injicirajte naslednje odmerke.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Cimzia

Zdravila Cimzia ne smete prenehati uporabljati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

NEMUDOMA obvestite svojega zdravnika, če ste opazili katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije (urtikarija)
- otečen obraz, roke, stopala (angioedem)
- težave z dihanjem, požiranjem (za te simptome so vzroki lahko različni)
- kratka sapa ob fizičnem naporu ali v ležečem položaju, ali otekanje stopal (srčno popuščanje)
- simptomi krvnih bolezni, kot so dalj časa trajajoča zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica (pancitopenija, anemija, majhno število trombocitov, majhno število belih krvnih celic)
- hudi kožni izpuščaji. Ti se lahko pojavijo kot rdečkaste pege v obliki tarče ali okrogli izpuščaji na trupu, pogosto z mehurčki na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, žrelu, nosu, na spolovilih in očeh. Pred tem pa lahko pride do povišane telesne temperature in gripi podobnih simptomov (Stevens-Johnsonov sindrom)

Svojega zdravnika obvestite **ČIMPREG**, če ste opazili katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, slabost, rane, težave z zobmi, pekoč občutek ob uriniranju
- občutek šibkosti ali utrujenost
- kašelj
- mravljinčenje
- omrtvičenost
- dvojni vid
- šibkost rok in nog
- bule in odprte rane, ki se ne celijo

Zgoraj opisani simptomi so lahko posledica nekaterih v nadaljevanju navedenih neželenih učinkov, ki so jih opazili pri zdravljenju z zdravilom Cimzia:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bakterijske okužbe na različnih mestih (nabiranje gnoja)
- virusne okužbe (vključno s herpesom na ustnici, Herpesom zoster in gripo)
- zvišana telesna temperatura
- zvišan krvni tlak
- izpuščaj ali srbenje
- glavoboli (vključno z migrenami)
- motnje občutkov, kot so omrtvičenost, mravljinčenje, pekoč občutek
- občutek šibkosti in splošnega slabega počutja

- bolečine
- obolenja krvi
- težave z jetri
- reakcije na mestu injiciranja
- slabost

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- alergijske reakcije, vključno z alergijskim rinitisom in alergijskimi reakcijami na zdravilo (vključno z anafilaktičnim šokom)
- protitelesa usmerjena proti normalnemu tkivu
- rak krvi in limfatičnega sistema, kot sta limfom in levkemija
- rak čvrstih organov
- kožni rak, predrakave kožne lezije
- benigni (nerakavi) tumorji in ciste (vključno s kožnimi)
- obolenja srca, vključno z oslajeno srčno mišico, srčnim popuščanjem, srčnim napadom, tiščanje ali pritisk v prsih, motnje srčnega ritma, vključno z nepravilnim srčnim utripom
- edem (otekanje obraza ali nog)
- simptomi lupusa (imunsko bolezen/ bolezen veznega tkiva) (bolečine v sklepih, kožni izpuščaji, fotosenzitivnost in zvišana telesna temperatura)
- vnetje krvnih žil
- sepsa (huda okužba, ki ima lahko za posledico odpoved organov, šok ali smrt)
- okužba s tuberkulozo
- glivične okužbe (pojavi se, kadar je sposobnost organizma za obrambo pred okužbami zmanjšana)
- obolenja in vnetja dihal (vključno z astmo, kratko sapo, kašljem, zamašenimi sinusi, vnetjem rebrne mreže ali oteženo dihanje)
- obolenja želodca, vključno z nabiranjem tekočine v trebuhu, razjedami (vključno z razjedami v ustih), perforacija, napihnjenost, zgaga zaradi vnetja, težave z želodcem, suha usta
- obolenja žolčnika in žolčevodov
- mišična obolenja, vključno s povečanimi vrednostmi mišičnih encimov
- spremembe vrednosti različnih soli v krvi
- spremembe vrednosti holesterola in maščob v krvi
- krvni strdki v venah ali pljučih
- krvavitve ali nastajanje modric
- spremembe števila krvnih celic, vključno z majhnim številom rdečih krvnih celic (anemija), majhnim številom trombocitov, povečanim številom trombocitov
- otekli limfni vozli
- gripi podobni simptomi, mrzlica, spremembe v zaznavi temperature, nočno potenje, vročinski valovi
- tesnoba in motnje razpoloženja, kot so depresija, motnje teka, spremembe telesne mase
- zvonjenje v ušesih
- vertigo (vrtoglavica)
- občutek šibkosti, vključno z izgubo zavesti
- obolenja živcev v okončinah, vključno s simptomi omrtvičenosti, mravljinčenja, pekočim občutkom, omotičnostjo, tremorjem
- kožna obolenja, kot so pojav ali poslabšanje luskavice, vnetje kože (kot je ekcem), motnje žlez znojnic, razjede, fotosenzitivnost, akne, izguba las, razbarvanost, odstopanje nohtov, suha koža in poškodbe
- motnje pri celjenju
- obolenja sečil, vključno z okvarjenim delovanjem ledvic, krvjo v urinu in motnjami uriniranja
- motnje menstrualnega cikla (menstruacije), vključno z izostankom krvavitve, ali močnimi ali nerednimi krvavitvami
- obolenja dojk
- vnetje oči in vek, motnje vida, težave s solzenjem
- zvišanje nekaterih krvnih parametrov (zvišanje alkalne fosfataze v krvi)

- podaljšan čas pri testu koagulacije (strjevanja krvi)

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- rak prebavil, melanom
- vnetje pljuč (intersticijska pljučna bolezen, pnevmonitis)
- kap, zamašitev krvnih žil (arterioskleroza), slaba prekrvavitev, ki povzroči odrevenelost in bledico prstov rok in nog (Raynaudov fenomen), lisasto škrlatno obarvanje kože, majhne vene na površini kože lahko postanejo vidne
- vnetje osrčnika
- srčna aritmija
- povečana vranica
- povečanje mase rdečih krvničk
- nenormalna morfologija belih krvničk
- nastanek kamnov v žolčniku
- težave z ledvicami (vključno z nefritisom)
- obolenja imunskega sistema, kot so sarkoidoza (izpuščaj, bolečine v sklepih, zvišana telesna temperatura), serumska bolezen, vnetje maščobnega tkiva, angionevrotski edem (otekanje ustnic, obraza in grla)
- motnje v delovanju ščitnice (golša, utrujenost, hujšanje)
- zvišana vrednost železa v telesu
- zvišana koncentracija sečne kisline v krvi
- poskusi samomora, duševne motnje, delirij
- vnetje slušnega, očesnega ali obraznega živca, motnje koordinacije ali ravnotežja
- povečana motiliteta prebavil
- fistula (povezava med organi) (kjerkoli)
- obolenja ustne votline, vključno z bolečinami pri požiranju
- luščenje kože, vročinski izpuščaji, motnje v strukturi las
- motnje spolne funkcije
- krči
- poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost)
- Stevens-Johnsonov sindrom (huda kožna bolezen, katere zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj)
- vnetni kožni izpuščaj (multiformni eritem)
- lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah)

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- multipla skleroza*
- Guillain-Barréjev sindrom*
- karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka)*
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.

* Te dogodke povezujejo s to skupino zdravil, vendar pogostnost pri zdravljenju z zdravilom Cimzia ni znana.

Drugi neželeni učinki

Pri uporabi zdravila Cimzia za zdravljenje drugih bolezni so se občasno pojavili naslednji neželeni učinki:

- stenoza prebavne cevi (zožitev dela prebavil)
- obstrukcija prebavne poti (zapora prebavnega sistema)
- poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja
- spontani splav
- azospermija (odsotnost spermijev v spermi)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Cimzia

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in odmernem vložku poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Odmerni vložek shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Napolnjeni odmerni vložki se lahko shranjujejo pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 10 dni in zaščiteni pred svetlobo. Po koncu tega obdobja **je treba** odmerne vložke **uporabiti ali zavreči**.

Ne uporabljajte tega zdravila, če je raztopina obarvana, motna ali če vidite delce v njej.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Cimzia

- Učinkovina je certolizumab pegol. En odmerni vložek vsebuje 200 mg certolizumab pegola v enem mililitru.
- Pomožne snovi so: natrijev acetat, natrijev klorid in voda za injekcije (glejte "Zdravilo Cimzia vsebuje natrijev acetat in natrijev klorid" v poglavju 2).

Izgled zdravila Cimzia in vsebina pakiranja

Zdravilo Cimzia je raztopina za injiciranje v odmernem vložku za takojšnjo uporabo. Odmerni vložek je treba uporabljati z elektromehansko injekcijsko napravo ava. Naprava je na voljo ločeno. Raztopina je bistra do opalescentna, brezbarvna do rumena.

Eno pakiranje zdravila Cimzia vsebuje:

- dva odmerni vložki z raztopino, in
- dva alkoholna zloženca (za čiščenje izbranega mesta injiciranja).

Na voljo je pakiranje z 2 odmernima vložkoma in 2 alkoholnima zložencema, večkratno pakiranje s 6 (3 pakiranja po 2) odmernimi vložki in 6 (3 pakiranja po 2) alkoholnimi zloženci ter večkratno pakiranje z 10 (5 pakiranj po 2) odmernimi vložki in 10 (5 pakiranj po 2) alkoholnimi zloženci.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruselj

Belgija

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom (Northern Ireland)

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

NAVODILA ZA UPORABO INJEKCIJSKE BRIZGE Z ODMERNIM VLOŽKOM ZDRAVILA CIMZIA

Pomembne informacije

Natančno preberite navodila spodaj – razloženo je, kako injicirati zdravilo Cimzia, ki ima odmerni vložek. Odmerni vložek se navaja tudi kot "zdravilo".

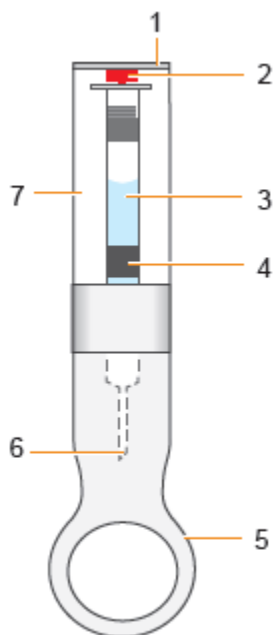
- To zdravilo je treba uporabljati z elektromehansko injekcijsko napravo, imenovano "ava", ki je na voljo ločeno.
- **Natančno morate prebrati celotna navodila v ava Priročniku za uporabo.**

Injicirate si lahko sami ali pa vam lahko da injekcijo kdo drug (skrbnik)

Če vaš zdravnik meni, da si lahko injicirate sami, morate biti najprej v celoti usposobljeni.

- Zdravnik ali medicinsko osebje vam bo dalo navodila, kako injicirati zdravilo.
- Če vam karkoli ni razumljivo – vprašajte zdravnika ali farmacevta.



Zdravilo: odmerni vložek



1. končni pokrovček
2. indikator nivoja zdravila
3. brizga
4. podatkovni čip
5. pokrovček igle
6. igla (znotraj pokrovčka)
7. telo vložka

Naprava za injiciranje: ava



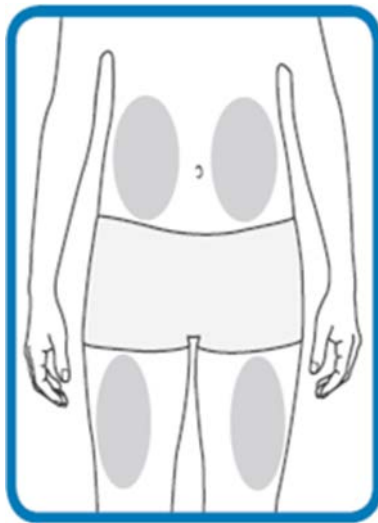
1.  vklop/izklop gumb
2.  start/pavza gumb
3. vložek/injektor
4. senzor kože (senzor kože zazna, kdaj je injektor popolnoma v stiku z vašo kožo)
5. kolesček (za prilagoditev hitrosti injiciranja)
6. podatkovni zaslon
7. mikro-USB vhod

1. Priprava na injiciranje

- Vzemite pakiranje zdravila Cimzia iz hladilnika
 - Če manjka pečat ali če je zlomljen – ne uporabljajte in se posvetujte s farmacevtom
- Iz škatlice z zdravilom Cimzia vzemite naslednje pripomočke in jih razporedite po čisti, ravni površini:
 - en ali dva medicinska vložka, odvisno od predpisanega odmerka
 - en ali dva zloženca
- Preverite rok uporabnosti na zdravilu in na pakiranju. Po preteku datuma, navedenega na pakiranju in na odmernem vložku poleg oznake EXP, zdravila Cimzia ne uporabljajte. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Pred injiciranjem naj se zdravilo segreje na sobno temperaturo. To bo trajalo 30-45 minut. To bo zmanjšalo neprijeten občutek ob injiciranju.
 - Zdravila ne segrevajte - naj se segreje samo.
 - Uporabite čisto, suho krpo, da obrišete kondenz z zunanje strani vložka.
- Ne snemite pokrovčka, dokler vam naprava ava ne da navodila.
- Temeljito si umijte roke.


2. Izbira in priprava mesta za injiciranje


- Izberite mesto na stegnu ali trebuhu.




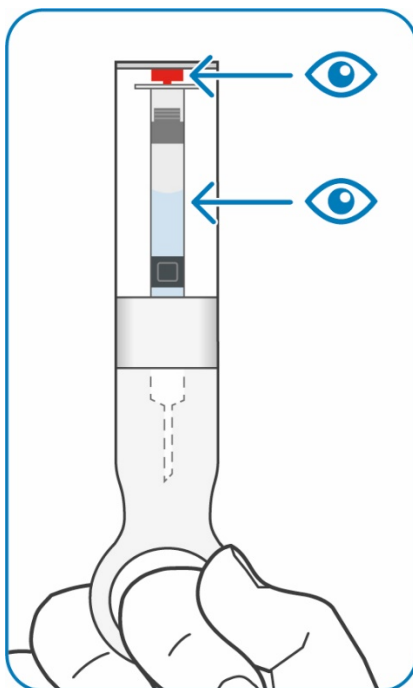
- Za vsako naslednjo injekcijo morate uporabiti drugo mesto.
 - Ne injicirajte v predelih, kjer je koža rdeča, poškodovana ali otrdela.
 - Mesto za injiciranje obrišite s priloženim alkoholnim zložencem, s krožnim gibom navzven.
 - Tega predela se ne dotikajte več, dokler si ne boste dali injekcije.

3. Injiciranje

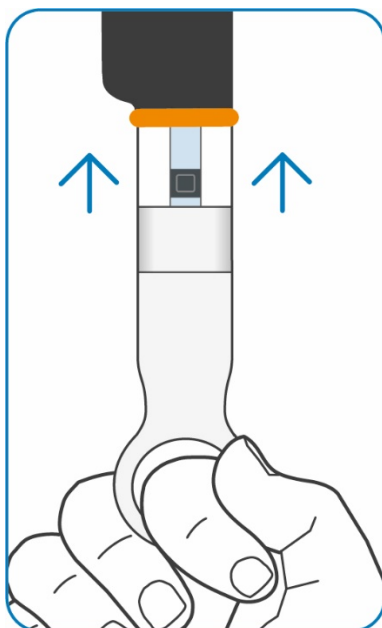
- Če ste negotovi glede injiciranja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravila ne stresajte.
- Zdravila ne uporabljajte, če vam je padlo, potem ko ste ga vzeli iz pakiranja.
- Vklonite napravo ava:
 - Pritisnite  (vklop/izklop gumb) in ga držite 1 sekundo, oziroma dokler se ne prižge zelena lučka in slišite zvok.
 - "Hello" se izpiše za 2 sekundi – to pomeni, da je naprava ava prižgana.
- Naprava ava potem pokaže:
 - Vaš trenutni odmerek in kako pogosto ga morati injicirati.
 - Potem se prikaže sporočilo: "Inspect and then insert medication".

-  Preverite raztopino skozi telo vložka:
 - Ne uporabite, če je raztopina obarvana, motna ali če so v njej delci.
 - Vidite lahko zračne mehurčke – to je povsem normalno. Subkutano injiciranje raztopine, ki vsebuje mehurčke je neškodljivo.

-  Preverite, da je rdeči "indikator nivoja zdravila" na vrhu vložka.
 - Vložek vsebuje 1 ml zdravila Cimzia in ni povsem poln – to je normalno.
 - Pokrovčka igle še ne odstranite z vložka.

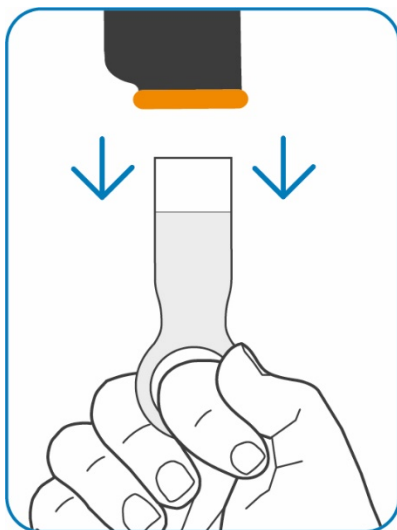



- Močno pritisnite gladki končni pokrovček v vložek/vhod injektorja na dnu naprave ava – pritisnite dokler ne slišite klika.
 - Odmernega vložka ne vrtite – oblikovan je tako, da se pravilno prilega.

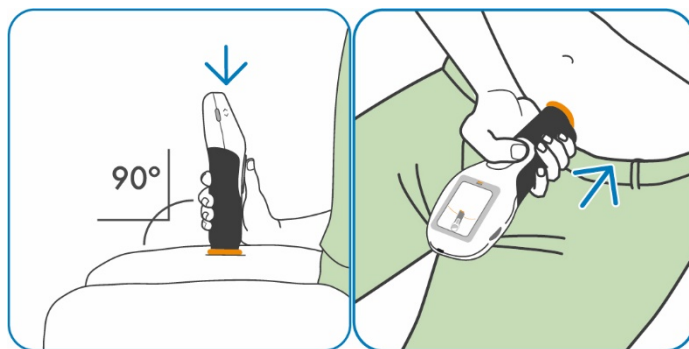




- Spustite pokrovček igle – to omogoča napravi ava, da preveri, če je vložek uporaben. Ne odstranite pokrovčka igle.
 - "Medication accepted" se prikaže, če je vse pravilno.
 - Po krajši pavzi naprava ava avtomatsko povleče vložek.
- Prikazana je trenutna hitrost injiciranja (hitrost pretok zdravila)
 - To hitrost lahko spreminjate z uporabo "kolesčka" ob strani naprave ava.
 - Izberete lahko "najpočasneje", "počasi", "hitro" ali "najhitreje" - s tem je nadzorovana hitrost injiciranja zdravila in izberete jo (prilagodite), kakor vam najbolj ustreza. Zdravnik vam lahko svetuje.
- Prikaže se "Remove and save needle cap"
 - Pokrovček igle odstranite samo takrat, ko ste pripravljeni na injiciranje.
- Ko ste pripravljeni, odstranite pokrovček igle tako, da ga močno povlečete navzdol.

- Ko je pokrovček igle odstranjen, morate injicirati v roku 5 minut. Ni treba hiteti – 5 minut je dovolj časa. Čas, ki je še na voljo, je prikazan na zaslonu.
- **Obdržite pokrovček igle** – potrebovali ga boste kasneje za odstranitev uporabljenega vložka iz naprave ava.

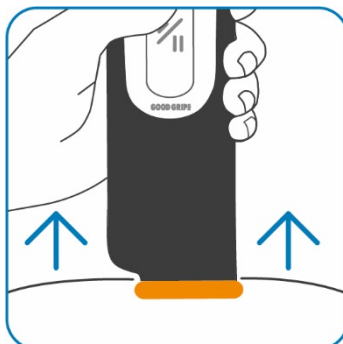


- Za injiciranje poiščite udoben položaj in se usedite.
 - Poskusite se sprostiti, ker bo tako injiciranje bolj udobno.
- Namestite oranžni senzor kože na mesto injiciranja, kjer nameravate injicirati.
 - Namestite napravo ava na kožo pod desnim kotom, tako da je zaslon obrnjen proti vam. Tako bo zagotovljeno, da boste injicirali pravilno.
- Namestite napravo ava kot prikazuje slika, tako da lahko preprosto dosežete  (start/pavza gumb) brez premikanja naprave ava.



- Ko je ava nameščena tesno k vaši koži, se prikaže "When ready press > once".
- Pritisnite  (start/pavza gumb).
 - Med injiciranjem držite napravo ava tesno h koži.
 - Med injiciranjem se izogibajte umikanju naprave ava s kože, da boste zagotovo prejeli polni odmerek
 - Če med injiciranje pomotoma umaknete napravo ava s kože, se bo injiciranje avtomatsko prekinilo in igla bo šla nazaj v napravo ava.
 - o Ponovite korak 2 (Izbira in priprava mesta za injiciranje), vendar uporabite drugo mesto injiciranja
 - o Pritisnite napravo ava tesno h koži, da se ponovno začne injiciranje. Potem
 - o pritisnite  (start/pavza gumb).
- Če ste negotovi glede postopka injiciranja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Injiciranja ne ponovite, dokler se ne posvetujete z zdravnikom ali farmacevtom.

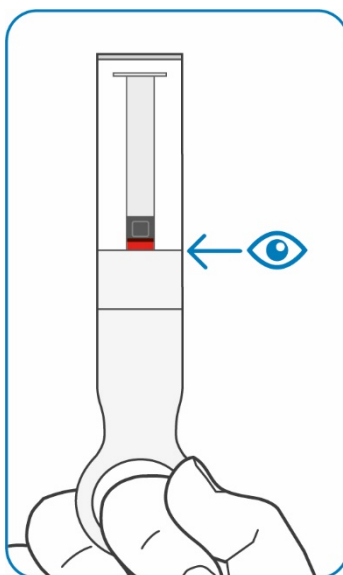
- Ko je injiciranje zaključeno, se na avo zaslonu prikaže sporočilo "Injection complete. Please remove from skin" - napravo avo lahko sedaj odstranite s kože.



- S kosom gaze nekaj sekund pritiskajte na mesto injiciranja:
 - Mesta injiciranja ne drgnite.
 - Če je potrebno lahko mesto injiciranja pokrijete z majhnim samolepilnim obližem.
- Sporočili "Needle uncapped! Handle with care!" in "Please replace needle cap" sta prikazani, dokler pokrovčka igle ne namestite nazaj.
- Pokrovček igle namestite nazaj.
- Spustite pokrovček igle, da bo naprava avo lahko izrinila ven uporabljen vložek.
- Ko se prikaže "Remove and discard used medication", izvlecite vložek s pomočjo pokrovčka igle.

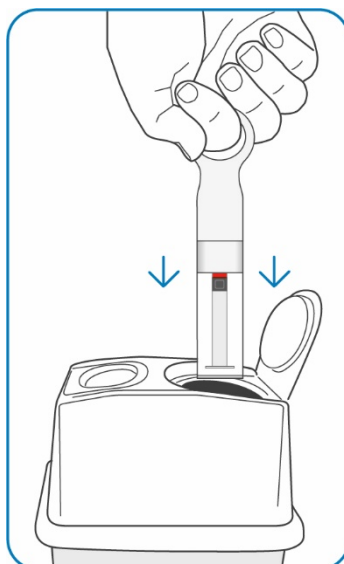


Preverite, da je rdeči indikator na dnu vložka – to pomeni, da ste prejeli celotno injekcijo. Če na dnu ni indikatorja, se posvetujte s farmacevtom.



4. Po uporabi

- Vložka ne uporabite ponovno.
- Po injiciranju uporabljen vložek nemudoma zavržite v poseben vsebnik, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.
- Vsebnik shranjujte nedosegljivo otrokom.
- Če vam je zdravnik predpisal tudi drugo injekcijo:
 - Sporočilo " You have 1 injection left" se bo prikazalo na zaslonu.
 - Ponovite postopek injiciranja tako, da začnete pri koraku 2.



- Po uporabi shranite napravo ava v škatlo za shranjevanje.