

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 200 mg certolizumabpegola u jednom ml.

Certolizumabpegol je rekombinantni Fab fragment humaniziranog protutijela protiv faktora nekroze tumora alfa (TNF α) eksprimiran u bakteriji *Escherichia coli* i konjugiran s polietilenglikolom (PEG).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra do opalescentna, bezbojna do žuta otopina. pH otopine je približno 4,7.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Cimzia je, u kombinaciji s metotreksatom (MTX), indicirana za:

- liječenje umjerenog do teškog, aktivnog reumatoidnog artritisa (RA) u odraslih bolesnika, u kojih odgovor na liječenje antireumatskim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD, eng. *disease-modifying antirheumatic drugs*), uključujući MTX, nije bio zadovoljavajući. Cimzia se može primjenjivati kao monoterapija kada bolesnik ne podnosi MTX ili kad nastavak liječenja MTX-om nije prikladan;
- liječenje teškog, aktivnog i progresivnog RA u odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni MTX-om ili drugim DMARD-ovima.

Rendgenske snimke su pokazale da Cimzia, kad se primjenjuje u kombinaciji s MTX-om, usporava progresiju oštećenja zgloba i poboljšava fizičku funkciju.

Aksijalni spondiloartritis

Cimzia je indicirana za liječenje odraslih bolesnika s teškim aktivnim aksijalnim spondiloartritisom kojeg čine:

Ankilozantni spondilitis (AS) (također poznat kao radiografski aksijalni spondiloartritis)

Odrasli s teškim aktivnim ankilozantnim spondilitisom koji su imali neprimjeren odgovor na, ili ne podnose nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Aksijalni spondiloartritis bez radiografskih dokaza AS-a (također poznat kao neradiografski aksijalni spondiloartritis)

Odrasli s teškim aktivnim aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskih dokaza AS-a, ali s objektivnim znakovima upale odnosno povišenim C-reaktivnim proteinom (CRP) i /ili magnetskom rezonancijom (MR), koji su imali neprimjeren odgovor na, ili ne podnose NSAIL-e.

Psorijatični artritis

Cimzia, u kombinaciji s MTX, indicirana je za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa u odraslih u kojih je odgovor na prethodnu DMARD terapiju bio neprimjeren.

Cimzia se može primjenjivati kao monoterapija kada bolesnik ne podnosi metotreksat ili kad nastavak liječenja metotreksatom nije prikladan.

Plak psorijaza

Cimzia je indicirana za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u odraslih koji su kandidati za sistemsku terapiju.

Za detalje o terapijskim učincima, vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja u kojima je Cimzia indicirana. Bolesnicima treba dati posebnu Karticu s podsjetnicima.

Doziranje

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis, aksijalni spondiloartritis, plak psorijaza

Udarna doza

Preporučena početna doza lijeka Cimzia za odrasle bolesnike jest 400 mg (koja se daje kao 2 supkutane injekcije od po 200 mg) u 0., 2. i 4. tjednu. Kod reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa, MTX treba nastaviti uzimati tijekom liječenja lijekom Cimzia, kada je to moguće.

Doza održavanja

Reumatoidni artritis

Nakon početne doze, preporučena doza održavanja lijeka Cimzia za odrasle bolesnike s reumatoidnim artritisom je 200 mg svaka 2 tjedna. Jednom kada je klinički odgovor potvrđen, može se razmotriti alternativna doza održavanja od 400 mg svaka 4 tjedna. MTX treba nastaviti uzimati tijekom liječenja lijekom Cimzia, kada je to moguće.

Aksijalni spondiloartritis

Nakon početne doze, preporučena doza održavanja lijeka Cimzia za odrasle bolesnike s aksijalnim spondiloartritisom je 200 mg svaka 2 tjedna ili 400 mg svaka 4 tjedna. Nakon najmanje jedne godine liječenja lijekom Cimzia u bolesnika s održanom remisijom može se razmotriti primjena smanjene doze održavanja od 200 mg svaka 4 tjedna (vidjeti dio 5.1).

Psorijatični artritis

Nakon početne doze, preporučena doza održavanja lijeka Cimzia za odrasle bolesnike s psorijatičnim artritisom je 200 mg svaka 2 tjedna. Jednom kada je klinički odgovor potvrđen, može se razmotriti alternativna doza održavanja od 400 mg svaka 4 tjedna. MTX treba nastaviti uzimati tijekom liječenja lijekom Cimzia, kada je to moguće.

Prema dostupnim podacima, za gore navedene indikacije, klinički se odgovor obično postiže unutar 12 tjedana od početka liječenja. U bolesnika u kojih nema terapijske koristi unutar prvih 12 tjedana odluku o nastavku terapije treba pažljivo razmotriti.

Plak psorijaza

Nakon početne doze, doza održavanja lijeka Cimzia za odrasle bolesnike s plak psorijazom je 200 mg svaka 2 tjedna. Doza od 400 mg svaka 2 tjedna može se razmotriti u bolesnika s nedovoljnim odgovorom (vidjeti dio 5.1).

Dostupni podaci, u odraslih bolesnika s plak psorijazom ukazuju kako se klinički odgovor obično postiže unutar 16 tjedana od početka liječenja. Treba dobro razmotriti nastavak terapije kod bolesnika

koji ne pokazuju dokaz terapijske koristi u prvih 16 tjedana liječenja. Kod nekih bolesnika s početnim djelomičnim odgovorom može doći do naknadnog poboljšanja uz nastavak liječenja i nakon 16 tjedana.

Propuštena doza

Bolesnicima koji su zaboravili dozu preporučuje se da sljedeću dozu lijeka Cimzia injiciraju čim se sjete i da nastave injicirati sljedeće doze kako su upućeni.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija (< 18 godina starosti)

Sigurnost i djelotvornost lijeka Cimzia u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)

Nije potrebna prilagodba doze. U populacijskim farmakokinetičkim analizama nije uočen utjecaj dobi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Cimzia nije ispitivana u ovim populacijama bolesnika. Nije moguće dati preporuke o doziranju (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Ukupan sadržaj (1 ml) u napunjenoj štrcaljki treba primijeniti samo kao supkutanu injekciju. Mjesta prikladna za aplikaciju injekcije uključuju bedro ili trbuh.

Bolesnici mogu sami injicirati lijek nakon odgovarajuće vježbe tehnike injiciranja primjenjujući napunjenu štrcaljku, ako njihov liječnik procijeni da je to prihvatljivo, i prema potrebi uz liječničko praćenje. Napunjenu štrcaljku sa štitnikom za iglu smiju primjenjivati samo zdravstveni radnici. Liječnik treba razgovarati s bolesnikom o tome koji oblik injekcija lijeka Cimzia je najprikladniji.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivna tuberkuloza ili druge teške infekcije kao što su sepsa ili oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.4).

Umjereno do teško zatajenje srca (NYHA stupnjevi III/IV) (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije

Prije, tijekom i poslije liječenja lijekom Cimzia bolesnike se mora strogo pratiti zbog znakova i simptoma infekcije uključujući tuberkulozu. Budući da eliminacija certolizumabpegola može trajati i do 5 mjeseci, praćenje treba nastaviti i tijekom tog razdoblja (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika s klinički značajnom aktivnom infekcijom, uključujući kronične ili lokalizirane infekcije, liječenje lijekom Cimzia ne smije se započeti dok infekcija nije pod kontrolom (vidjeti dio 4.3).

Bolesnike koji razviju novu infekciju tijekom liječenja lijekom Cimzia treba strogo nadzirati. Ako bolesnik razvije novu tešku infekciju, primjenu lijeka Cimzia treba prekinuti dok infekcija ne bude pod kontrolom. Liječnici moraju biti oprezni s primjenom lijeka Cimzia u bolesnika s anamnezom

ponavljajuće ili oportunističke infekcije, odnosno u bolesnika čije je zdravstveno stanje predisponirajuće za pojavu infekcija, uključujući istodobnu primjenu imunosupresivnih lijekova.

U bolesnika s reumatoidnim artritisom, zbog njihove osnovne bolesti i pratećih lijekova koje uzimaju, infekcija se ne mora manifestirati tipičnim simptomima uključujući vrućicu. Stoga je rano otkrivanje svake infekcije, a posebno ozbiljnih infekcija s atipičnom kliničkom slikom, iznimno važno kako bi se spriječilo kašnjenje u postavljanju dijagnoze i započinjanju liječenja.

Ozbiljne infekcije, uključujući sepsu i tuberkulozu (uključujući milijarni, diseminirani i ekstrapulmonarni oblik bolesti) te oportunističke infekcije (npr. histoplazmoza, nokardioza i kandidijaza) zabilježene su u bolesnika tijekom primanja lijeka Cimzia. Neki od tih slučajeva bili su s fatalnim ishodom.

Tuberkuloza

Prije započinjanja terapije lijekom Cimzia svi bolesnici moraju se testirati na aktivnu i inaktivnu (latentnu) tuberkuloznu infekciju. To ispitivanje treba uključivati detaljnu anamnezu za bolesnike s tuberkulozom u osobnoj anamnezi, s mogućim prethodnim kontaktima s bolesnicima s aktivnom tuberkulozom te onih koji su prethodno uzimali i/ili trenutno uzimaju imunosupresivnu terapiju. U svih bolesnika treba napraviti odgovarajuće testove probira kao što je tuberkulinski kožni test ili rendgenska snimka pluća (u skladu s lokalnim preporukama). Preporučuje se da se rezultati tih testova zabilježe na Karticu s podsjetnicima za bolesnike. Liječnici koji propisuju lijek podsjećaju se na mogućnost lažno negativnih rezultata tuberkulinskog kožnog testa, posebno u bolesnika koji su teško bolesni ili imunokompromitirani.

Ako se aktivna tuberkuloza dijagnosticira prije ili tijekom liječenja, terapija lijekom Cimzia se ne smije započeti i mora se odmah prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Ako se sumnja na inaktivnu (latentnu) tuberkulozu, treba se konzultirati s liječnikom koji ima iskustva u liječenju tuberkuloze. U svim situacijama koje su navedene dalje u tekstu treba oprezno procijeniti odnos koristi i rizika od terapije lijekom Cimzia.

Ako se dijagnosticira latentna tuberkuloza, mora se započeti s odgovarajućom antituberkuloznom terapijom prije nego se započne liječenje lijekom Cimzia, u skladu s lokalnim preporukama. Prije nego se započne liječenje lijekom Cimzia treba razmotriti primjenu antituberkulozne terapije u bolesnika koji u osobnoj anamnezi imaju latentnu ili aktivnu tuberkulozu te u njih nije moguće potvrditi da je provedeno odgovarajuće liječenje, odnosno u bolesnika koji imaju značajne čimbenike rizika za tuberkulozu unatoč negativnom rezultatu testa na latentnu tuberkulozu. Prije započinjanja liječenja lijekom Cimzia treba razmotriti provedbu biološkog testa za dokaz tuberkuloze ako postoji bilo kakva sumnja na latentnu tuberkuloznu infekciju, neovisno o BCG-vakcinaciji.

Unatoč prethodnom ili konkomitantnom profilaktičkom liječenju tuberkuloze, pojavili su se slučajevi aktivne tuberkuloze u bolesnika liječenih TNF-antagonistima, uključujući lijek Cimzia. Neki bolesnici koji su uspješno liječeni od aktivne tuberkuloze ponovno su razvili tuberkulozu tijekom liječenja lijekom Cimzia.

Bolesnike treba savjetovati da zatraže liječnički savjet ako se tijekom ili nakon liječenja lijekom Cimzia pojave znakovi/simptomi koji upućuju na tuberkuloznu infekciju (npr. dugotrajni kašalj, onemogućnost/gubitak tjelesne težine, blago povišena tjelesna temperatura, bezvoljnost).

Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV)

Reaktivacija hepatitisa B pojavila se u bolesnika kroničnih nositelja tog virusa (tj. pozitivni na površinski antigen) koji su primali TNF-antagoniste, uključujući certolizumabpegol. Neki slučajevi imali su fatalni ishod.

Prije početka liječenja lijekom Cimzia bolesnike treba testirati na HBV infekciju. Za bolesnike koji su pozitivni na HBV infekciju preporučuje se konzultacija s liječnikom specijalistom koji ima iskustva u liječenju hepatitisa B.

U nositelja HBV-a koji trebaju liječenje lijekom Cimzia treba strogo pratiti pojavu znakova i simptoma aktivne HBV infekcije tijekom terapije i nekoliko mjeseci nakon završetka terapije. Nisu dostupni odgovarajući podaci o liječenju bolesnika koji su nositelji HBV-a, a koji uz terapiju TNF-antagonistima kombiniraju antivirusnu terapiju kako bi se spriječila reaktivacija HBV-a. U bolesnika u kojih je nastupila reaktivacija HBV-a, primjenu lijeka Cimzia treba odmah prekinuti i započeti učinkovito antivirusna terapija uz odgovarajuće potporno liječenje.

Maligne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Potencijalna uloga terapije TNF-antagonistima u razvoju malignih bolesti nije poznata. Potreban je oprez kad se razmatra terapija TNF-antagonistima u bolesnika koji u anamnezi imaju malignu bolest ili kada se razmatra nastavak liječenja u bolesnika u kojih se maligna bolest javila tijekom liječenja.

Prema dosadašnjim spoznajama ne može se isključiti mogući rizik za razvoj limfoma, leukemije ili drugih malignih bolesti u bolesnika koji su liječeni TNF-antagonistima.

U kliničkim ispitivanjima s lijekom Cimzia i drugim TNF-antagonistima zabilježeno je više slučajeva limfoma i drugih malignih bolesti među bolesnicima koji su primali TNF-antagoniste nego u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.8). U postmarketinškom razdoblju među bolesnicima koji su liječeni TNF-antagonistima zabilježeni su slučajevi leukemije. U bolesnika s reumatoidnim artritisom, u kojih je upalna bolest dugotrajna i visoko aktivna, postoji povećani rizik za razvoj limfoma i leukemije, što otežava procjenu rizika.

Nisu provedena ispitivanja koja uključuju bolesnike s malignom bolesti u anamnezi ili bolesnike u kojih se razvila maligna bolest tijekom primjene lijeka Cimzia te su nastavili liječenje.

Rak kože

U bolesnika liječenih TNF-antagonistima uključujući certolizumabpegol prijavljeni su melanom i karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se periodički pregled kože, osobito za bolesnike s rizičnim faktorima za rak kože.

Pedijatrijske maligne bolesti

U postmarketinškom razdoblju zabilježena je pojava malignih bolesti, neke s fatalnim ishodom, u djece, adolescenata i mlađih odraslih (do 22 godine starosti) koji su liječeni TNF-antagonistima (terapija je započeta u dobi ≤ 18 godina starosti). Otprilike polovica slučajeva bili su limfomi. Ostali slučajevi bile su različite maligne bolesti, a uključivale su rijetke maligne bolesti obično povezane s imunosupresijom. Ne može se isključiti rizik razvoja maligne bolesti u djece i adolescenata liječenih TNF-antagonistima.

Prijavljeni su postmarketinški slučajevi hepatospleničkog limfoma T-stanica (HSTCL) u bolesnika liječenih s TNF-antagonistima. Ovaj rijetki tip limfoma T-stanica ima vrlo agresivan tijek bolesti i često je fatalan. Većina prijavljenih slučajeva javila se u adolescenata i mlađih odraslih ljudi s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom. Gotovo su svi bolesnici istodobno liječeni imunosupresivima azatioprinom i/ili 6-merkaptopurinom i TNF-antagonistom nakon ili prije dijagnoze. Ne može se isključiti rizik razvoja hepatospleničkog limfoma T-stanica u bolesnika liječenih lijekom Cimzia.

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

U eksploratornom kliničkom ispitivanju koje je vrednovalo primjenu drugog TNF-antagonista, infliksimaba, u bolesnika s umjerenom do teškom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) zabilježeno je više malignih bolesti, većinom pluća ili glave i vrata, u bolesnika koji su liječeni infliksimabom u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika. Svi su bolesnici prije bili teški pušači. Stoga je potreban oprez kod primjene bilo kojeg TNF-antagonista u bolesnika s KOPB-om kao i u bolesnika s povećanim rizikom za razvoj maligne bolesti zbog teškog pušenja.

Kongestivno zatajenje srca

Cimzia je kontraindicirana kod umjerenog do teškog zatajenja srca (vidjeti dio 4.3). U kliničkom ispitivanju s drugim TNF-antagonistom zabilježeno je pogoršanje kongestivnog zatajenja srca te povećana smrtnost zbog kongestivnog zatajenja srca. Slučajevi kongestivnog zatajenja srca također su zabilježeni i u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primali lijek Cimzia. Lijek Cimzia treba s oprezom primjenjivati u bolesnika s blagim zatajenjem srca (NYHA stupanj I/II). Liječenje lijekom Cimzia mora se odmah prekinuti u bolesnika koji razviju nove simptome ili im se pogoršaju simptomi kongestivnog zatajenja srca.

Hematološke reakcije

Tijekom primjene TNF-antagonista rijetko su zabilježeni slučajevi pancitopenije, uključujući aplastičnu anemiju. Tijekom liječenja lijekom Cimzia zabilježene su nuspojave hematološkog sustava, uključujući klinički značajnu citopeniju (kao što su leukopenija, pancitopenija, trombocitopenija) (vidjeti dio 4.8). Sve bolesnike treba savjetovati da potraže hitnu liječničku pomoć ako tijekom liječenja lijekom Cimzia razviju znakove i simptome koji upućuju na poremećaj krvne slike ili infekciju (npr. dugotrajnu vrućicu, sklonost modricama, krvarenje, bljedilo). U bolesnika u kojih su potvrđene značajne hematološke abnormalnosti treba razmisliti o prekidi terapije lijekom Cimzia.

Neurološki događaji

Primjena TNF-antagonista povezana je s rijetkim slučajevima pojave novih ili egzacerbacije postojećih kliničkih simptoma i/ili radiografskih dokaza demijelinizirajuće bolesti, uključujući multiplu sklerozu. Prije početka terapije lijekom Cimzia u bolesnika s postojećim ili nedavnim nastankom demijelinizirajućih poremećaja treba pažljivo procijeniti koristi i rizike liječenja TNF-antagonistima. U bolesnika liječenih lijekom Cimzia zabilježeni su rijetki slučajevi neuroloških poremećaja, uključujući napadaje, neuritis i perifernu neuropatiju.

Preosjetljivost

Tijekom primjene lijeka Cimzia rijetko su zabilježene teške reakcije preosjetljivosti. Neke od tih reakcija su se pojavile nakon prve primjene lijeka Cimzia. Ako se pojave teške reakcije, primjenu lijeka Cimzia treba odmah prekinuti i započeti odgovarajuću terapiju.

Nema dovoljno podataka o primjeni lijeka Cimzia u bolesnika u kojih se prethodno javila teška reakcija preosjetljivosti na primjenu nekog drugog TNF-antagonista; u tih bolesnika potreban je oprez.

Osjetljivost na lateks

Zaštitni poklopac na igli unutar uklonjivog zatvarača napunjene štrcaljke Cimzia sadrži derivat lateksa prirodne gume (vidjeti dio 6.5). Kontakt s lateksom prirodne gume može izazvati teške alergijske reakcije u osoba koje su osjetljive na lateks. Do sada nije otkriven antigenski protein lateksa u uklonjivom zaštitnom poklopcu na igli napunjene štrcaljke Cimzia. Međutim, u osoba osjetljivih na lateks ne može se potpuno isključiti potencijalni rizik od reakcija preosjetljivosti.

Imunosupresija

Budući da faktor nekroze tumora (TNF) posreduje u upali i modulira stanične imunološke odgovore, postoji mogućnost da TNF-antagonisti, uključujući i lijek Cimzia, uzrokuju imunosupresiju, djelujući na obranu domaćina protiv infekcija i malignih bolesti.

Autoimunost

Liječenje lijekom Cimzia može dovesti do stvaranja antinuklearnih protutijela (ANA) te, manje često, do razvoja sindroma nalik lupusu (vidjeti dio 4.8). Nije poznat utjecaj dugotrajnog liječenja lijekom Cimzia na razvoj autoimunih bolesti. Ako se u bolesnika tijekom liječenja lijekom Cimzia pojave simptomi koji ukazuju na sindrom nalik lupusu, liječenje se mora prekinuti. Cimzia nije posebno ispitivana u populaciji s lupusom (vidjeti dio 4.8).

Cijepljenja

Bolesnici liječeni lijekom Cimzia mogu se cijepiti, ali ne živim cjepivima. U bolesnika koji primaju lijek Cimzia nema podataka o odgovoru na cijepljenje živim cjepivima niti o sekundarnom prijenosu

infekcije nakon primjene živog cjepiva. Živa cjepiva ne smiju se primjenjivati istodobno s lijekom Cimzia.

U placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju bolesnika s reumatoidnim artritismom uočen je sličan odgovor protutijela pri liječenju lijekom Cimzia i primanju placeba, kada su istodobno s lijekom Cimzia primijenjeni polisaharidno cjepivo protiv pneumokoka i cjepivo protiv gripe. Bolesnici koji su istodobno primali lijek Cimzia i metotreksat imali su smanjeni humoralni odgovor u usporedbi s bolesnicima koji su primali samo lijek Cimzia. Klinički značaj toga nije poznat.

Istodobna primjena s drugim biološkim lijekovima

Zabilježene su teške infekcije i neutropenija u kliničkim ispitivanjima s istodobnom primjenom anakinre (antagonist interleukina-1) ili abatacepta (CD28 modulator) i drugog TNF-antagonista, etanercepta, bez dodatne koristi u odnosu na liječenje samo TNF-antagonistom. Zbog prirode neželjenih događaja koji su uočeni tijekom primjene kombinacije nekog TNF-antagonista i abatacepta ili anakinre, slične toksične učinke može uzrokovati i kombinacija anakinre ili abatacepta i drugih TNF-antagonista. Stoga se primjena certolizumabpegola u kombinaciji s anakinrom ili abataceptom ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Kirurški zahvat

Podaci o sigurnosti primjene lijeka Cimzia u bolesnika koji moraju na kirurški zahvat ograničeni su. Kad se planira kirurški zahvat, treba uzeti u obzir da je poluvijek certolizumabpegola 14 dana. Bolesnika koji mora na zahvat tijekom liječenja lijekom Cimzia treba strogo pratiti zbog mogućnosti pojave infekcija te poduzeti odgovarajuće mjere.

Test za određivanje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV)

U bolesnika koji se liječe lijekom Cimzia uočena je interferencija s određenim testovima koagulacije. Cimzia može uzrokovati lažno povišene rezultate APTV testa u bolesnika bez poremećaja koagulacije. Taj učinak je uočen kod PTV-Lupus Antikoagulant (LA) testa i STA-PTT (engl. *Standard Target Activated Partial Thromboplastin time*) automatiziranih testova Diagnostice Stago, te tekućih HemosIL APTV-SP i liofiliziranih HemosIL silicijskih testova Instrumentation Laboratoriesa. Drugi APTV testovi također mogu biti promijenjeni. Nema dokaza da terapija lijekom Cimzia ima utjecaja na koagulaciju *in vivo*. Nakon što bolesnici prime lijek Cimzia, treba s oprezom tumačiti abnormalne rezultate koagulacije. Nije uočena interferencija s testovima za određivanje trombinskog vremena (TV) i protrombinskog vremena (PV).

Stariji bolesnici

Iako je iskustvo ograničeno, u kliničkim je ispitivanjima incidencija infekcija u ispitanika u dobi ≥ 65 godina starosti bila naizgled veća nego u mlađih ispitanika. Pri liječenju starijih bolesnika potreban je oprez, a osobito pozornost treba obratiti na pojavu infekcija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno liječenje s metotreksatom, kortikosteroidima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) i analgeticima nije pokazalo nikakav utjecaj na farmakokinetiku certolizumabpegola na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza.

Kombinacija certolizumabpegola s anakinrom ili abataceptom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena lijeka Cimzia i metotreksata nije imala značajnog učinka na farmakokinetiku metotreksata. Usporedba ispitivanja pokazala je da farmakokinetika certolizumabpegola odgovara onoj koja je prethodno opažena u zdravih ispitanika.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Potrebno je razmotriti primjenu odgovarajuće kontracepcije za žene reproduktivne dobi. Za žene koje planiraju trudnoću, potrebno je razmotriti kontinuiranu kontracepciju tijekom 5 mjeseci nakon

posljednje doze lijeka Cimzia zbog brzine njezine eliminacije (vidjeti dio 5.2), ali potrebno je također uzeti u obzir potrebu za liječenjem žene (vidjeti u nastavku).

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci u više od 500 trudnica izloženih lijeku Cimzia s poznatim ishodima trudnoće, koji su uključivali više od 400 trudnoća izloženih tijekom prvog trimestra, ne ukazuju na malformacijski učinak lijeka Cimzia. Međutim, dostupno kliničko iskustvo je previše ograničeno da bi se, uz razumnu pouzdanost, moglo zaključiti da nema povećanog rizika povezanog s primjenom lijeka Cimzia tijekom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama u kojima su korišteni anti-TNF α štakora nisu pokazala dokaze smanjene plodnosti ili štetan utjecaj na plod. Međutim, ti podaci ne zadovoljavaju procjenu moguće reproduktivne toksičnosti u ljudi (vidjeti dio 5.3). Zbog inhibicije TNF α Cimzia primijenjena tijekom trudnoće može utjecati na imunološki odgovor novorođenčeta.

Cimzia se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je to klinički potrebno.

Neklinička ispitivanja pokazala su nisku ili zanemarivu razinu prijenosa homolognog Fab fragmenta certolizumabpegola (ne Fc regije) kroz placentu (vidjeti dio 5.3).

U kliničkom ispitivanju 16 žena je bilo liječeno certolizumabpegolom (200 mg svaka 2 tjedna ili 400 mg svaka 4 tjedna) tijekom trudnoće. Koncentracije certolizumabpegola u plazmi izmjerene u 14 novorođenčadi pri rođenju bile su ispod granice kvantifikacije u 13 uzoraka, jedna je iznosila 0,042 $\mu\text{g/ml}$ uz omjer koncentracije u plazmi dojenčadi/majke pri rođenju od 0,09 %. U 4. tjednu i 8. tjednu koncentracije u plazmi kod sve dojenčadi bile su ispod granice kvantifikacije. Klinička značajnost niskih razina certolizumabpegola za dojenčad nije poznata. Preporučuje se pričekati najmanje 5 mjeseci nakon posljednje primjene lijeka Cimzia kod majke tijekom trudnoće prije primjene živih ili živih atenuiranih cjepiva (npr. cjepivo BCG), osim ako korist cjepiva jasno ne premašuje teoretski rizik za primjenu živih ili živih atenuiranih cjepiva u dojenčadi.

Dojenje

U kliničkom ispitivanju u 17 dojilja liječenih lijekom Cimzia uočen je minimalan prijenos certolizumabpegola iz plazme u majčino mlijeko. Postotak doze certolizumabpegola kod majke koji dospjeva u dojenče tijekom razdoblja od 24 sata bio je procijenjen na 0,04% do 0,30%. Povrh toga, budući da je certolizumabpegol protein koji se razgrađuje u probavnom sustavu nakon primjene kroz usta, očekuje se da će apsolutna bioraspoloživost biti vrlo niska u dojene djece.

Posljedično, Cimzia se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

U mužjaka glodavaca uočeni su učinci na pokretljivost spermija i trend smanjivanja broja spermija, no bez očiglednog utjecaja na plodnost (vidjeti dio 5.3).

U kliničkom ispitivanju koje je ocjenjivalo učinak certolizumabpegola na parametre kakvoće sjemena, 20 zdravih muških ispitanika je randomizirano za primanje jednokratne supkutane doze 400 mg certolizumabpegola ili placeba. Tijekom 14-tjednog praćenja, u usporedbi s placebom, nisu primijećeni učinci liječenja certolizumabpegolom na parametre kakvoće sjemena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cimzia može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka Cimzia može se javiti omaglica (uključujući vrtoglavicu, poremećaj vida i umor) (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Reumatoidni artritis

Cimzia je ispitivana u 4049 bolesnika s reumatoidnim artritismom u kontroliranim i otvorenim ispitivanjima u trajanju do 92 mjeseca.

U placebo kontroliranim ispitivanjima trajanje izloženosti bolesnika u skupini koja je primala lijek Cimzia bilo je otprilike 4 puta duže u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Ova razlika u izloženosti primarno je posljedica veće vjerojatnosti da bolesnici u placebo skupini ranije prekinu liječenje. U ispitivanjima RA-I i RA-II dodatno je bilo zadano da se bolesnicima koji ne reagiraju na liječenje ono prekine u 16. tjednu, a većina tih bolesnika bila je u placebo skupini.

Udio bolesnika kojima je liječenje prekinuto zbog neželjenih događaja tijekom kontroliranih ispitivanja bio je 4,4% u skupini koja je liječena lijekom Cimzia i 2,7% u skupini koja je primala placebo.

Prema klasifikaciji nuspojava prema organskim sustavima najčešće nuspojave bile su infekcije i infestacije; opisane u 14,4% bolesnika koji su primali lijek Cimzia, odnosno 8,0% bolesnika na placebo, opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene u 8,8% bolesnika koji su primali lijek Cimzia te 7,4% bolesnika na placebo, te poremećaji kože i potkožnog tkiva u 7,0% bolesnika koji su primali lijek Cimzia i 2,4% bolesnika na placebo.

Aksijalni spondiloartritis

Cimzia je najprije ispitivana u 325 bolesnika s aktivnim aksijalnim spondiloartritismom (uključujući ankilozantni spondilitis i neradiografski aksijalni spondiloartritis) u kliničkom ispitivanju AS001 u trajanju do 4 godine, koje je uključivalo 24-tjednu placebo kontroliranu fazu iza koje je slijedilo 24-tjedno razdoblje primjene zaslijepljene doze i 156-tjedno razdoblje otvorenog liječenja. Cimzia je zatim ispitivana u 317 bolesnika s neradiografskim aksijalnim spondiloartritismom u placebo kontroliranom ispitivanju tijekom 52 tjedna (AS0006). Cimzia je također ispitivana u bolesnika s aksijalnim spondiloartritismom (uključujući ankilozantni spondilitis i neradiografski aksijalni spondiloartritis) u kliničkom ispitivanju u trajanju do 96 tjedana, koje je uključivalo početnu fazu (*run-in*) s otvorenim liječenjem u trajanju od 48 tjedana (N = 736), a zatim placebo kontroliranu fazu u trajanju od 48 tjedana (N = 313) za bolesnike s održanom remisijom (C-OPTIMISE). Cimzia je također ispitivana u 96-tjednom otvorenom ispitivanju na 89 bolesnika s axSpA s anamnezom dokumentiranog razbuktavanja prednjeg uveitisa. U sva četiri ispitivanja, sigurnosni profil za ove bolesnike bio je u skladu sa sigurnosnim profilom za reumatoidni artritis i prethodnim iskustvom s lijekom Cimzia.

Psorijatični artritis

Cimzia je ispitivana u 409 bolesnika s psorijatičnim artritismom u kliničkom ispitivanju PsA001 u trajanju do 4 godine, koje je uključivalo 24-tjednu placebo kontroliranu fazu iza koje je slijedilo 24-tjedno razdoblje primjene zaslijepljene doze i 168-tjedno razdoblje otvorenog liječenja. Sigurnosni profil za bolesnike s psorijatičnim artritismom liječenih lijekom Cimzia bio je u skladu sa sigurnosnim profilom za reumatoidni artritis i prethodnim iskustvom s lijekom Cimzia.

Plak psorijaza

Cimzia se ispitivala na 1112 bolesnika s psorijazom, u kontroliranim i otvorenim ispitivanjima u trajanju do 3 godine. U programu faze III, nakon razdoblja početka liječenja i razdoblja održavanja slijedilo je 96-tjedno razdoblje otvorenog liječenja (vidjeti dio 5.1). Dugoročni sigurnosni profil lijeka Cimzia u dozi od 400 mg svaka 2 tjedna i lijeka Cimzia u dozi od 200 mg svaka 2 tjedna u pravilu je bio sličan i u skladu s dotadašnjim iskustvom s lijekom Cimzia.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima do 16. tjedna, omjer bolesnika s ozbiljnim štetnim događajima bio je 3,5% za lijek Cimzia, a 3,7% za placebo.

Udio bolesnika kojima je liječenje prekinuto zbog štetnih događaja tijekom kontroliranih ispitivanja bio je 1,5% u skupini koja je liječena lijekom Cimzia i 1,4% u skupini koja je primala placebo.

Prema klasifikaciji nuspojava prema organskim sustavima najčešće nuspojave prijavljene do 16. tjedna bile su infekcije i infestacije, prijavljene u 6,1% bolesnika koji su primali lijek Cimzia odnosno 7% bolesnika na placebo, opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene u 4,1% bolesnika koji su primali lijek Cimzia te 2,3% bolesnika na placebo, te poremećaji kože i potkožnog tkiva u 3,5% bolesnika koji su primali lijek Cimzia i 2,8% bolesnika na placebo.

Tabeliran popis nuspojava

Nuspojave koje se primarno temelje na iskustvu iz placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja i slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet za koje je povezanost s primjenom lijeka Cimzia ocijenjena najmanje kao moguća, navedene su u Tablici 1 u nastavku prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava. Kategorije učestalosti definirane su kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom prema smanjenju ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave u kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom praćenju

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	često	bakterijske infekcije (uključujući apsces), virusne infekcije (uključujući herpes zoster, papilomavirus, influencu)
	manje često	sepsa (uključujući multiorgansko zatajenje, septički šok), tuberkuloza (uključujući milijarni, diseminirani i ekstrapulmonarni oblik bolesti), gljivične infekcije (uključujući oportunističke)
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	manje često	maligne bolesti krvi i limfnog sustava (uključujući limfom i leukemiju), tumori solidnih organa, nemelanomski kožni tumori, prekancerozne lezije (uključujući oralnu leukoplakiju, melanocitni madež), dobroćudni tumori i ciste (uključujući kožni papilom)
	rijetko	gastrointestinalni tumori, melanom
	nepoznato	karcinom Merkelovih stanica*, Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	eozinofilni poremećaji, leukopenija (uključujući neutropeniju, limfopeniju)
	manje često	anemija, limfadenopatija, trombocitopenija, trombocitoza
	rijetko	pancitopenija, splenomegalija, eritrocitoza, abnormalnosti morfologije bijelih krvnih stanica
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	vaskulitisi, lupus eritematosus, preosjetljivost na lijek (uključujući anafilaktički šok), alergijske reakcije, pozitivna auto-protutijela
	rijetko	angioneurotski edem, sarkoidoza, serumska bolest, panikulitis (uključujući nodozni eritem), pogoršanje simptoma dermatomiozitisa**
Endokrini poremećaji	rijetko	poremećaji u radu štitnjače
Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često	neravnoteža elektrolita, dislipidemija, poremećaji apetita, promjene tjelesne težine
	rijetko	hemosideroza
Psihijatrijski poremećaji	manje često	anksioznost i poremećaji raspoloženja (uključujući pripadajuće simptome)
	rijetko	pokušaj samoubojstva, delirij, duševni poremećaji

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolje (uključujući migrenu), poremećaji osjeta
	manje često	periferne neuropatije, omaglica, tremor
	rijetko	konvulzije, upala kranijalnog živca, poremećaj koordinacije ili ravnoteže
	nepoznato	multipla skleroza*, Guillain-Barréov sindrom*
Poremećaji oka	manje često	poremećaji vida (uključujući slabljenje vida), upala oka i očnog kapka, poremećaji suzenja
Poremećaji uha i labirinta	manje često	tinitus, vrtoglavica
Srčani poremećaji	manje često	kardiomiopatije (uključujući zatajenje srca), ishemijski poremećaji koronarnih arterija, aritmije (uključujući fibrilaciju atrija), palpitacije
	rijetko	perikarditis, atrioventrikularni blok
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija
	manje često	hemoragija ili krvarenje (na različitim mjestima), hiperkoagulacija (uključujući tromboflebitis, plućnu emboliju), sinkopa, edem (uključujući periferni i edem lica), ekhimoze (uključujući hematom, petehije)
	rijetko	cerebrovaskularni inzult, arterioskleroza, Raynaudov fenomen, livedo reticularis, teleangiektazija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsa	manje često	astma i s njom povezani simptomi, pleuralni izljev i prateći simptomi, kongestija i upala dišnih puteva, kašalj
	rijetko	intersticijska upala pluća, pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina
	manje često	ascites, gastrointestinalne ulceracije i perforacije, upala gastrointestinalnog trakta (na različitim mjestima), stomatitis, dispepsija, distenzija abdomena, suha usta i ždrijelo
	rijetko	odinofagija, povećani motilitet
Poremećaji jetre i žuči	često	hepatitis (uključujući povećane razine jetrenih enzima)
	manje često	poremećaji jetre (uključujući cirozu), kolestaza, povećane razine bilirubina u krvi
	rijetko	kolelitijaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
	manje često	alopecija, nova pojava ili pogoršanje psorijaze (uključujući pustularnu psorijazu dlanova i stopala) i s njom povezana stanja, dermatitis i ekcem, poremećaj žlijezda znojnice, kožni vrijed, fotoosjetljivost, akne, promjene boje kože, suha koža, poremećaji noktiju i ležišta nokta
	rijetko	eksfolijacija i deskvamacija kože, bulozne promjene kože, poremećaji strukture dlaka, Stevens-Johnsonov sindrom**, multiformni eritem**, lihenoidne reakcije
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	poremećaji mišića, povećanje razine kreatin fosfokinaze u krvi
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	oštećenje funkcije bubrega, krv u mokraći, poremećaji mokraćnog mjehura i uretre
	rijetko	nefropatija (uključujući nefritis)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	poremećaji menstrualnog ciklusa i krvarenja iz maternice (uključujući amenoreju), poremećaji dojki

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
	rijetko	spolna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	pireksija, bol (na različitim mjestima), astenija, pruritus (na različitim mjestima), reakcije na mjestu primjene
	manje često	zimica, bolest nalik influenci, poremećen osjet temperature, noćno znojenje, navale crvenila
	rijetko	fistula (na različitim mjestima)
Pretrage	manje često	povišene razine alkalne fosfataze u krvi, produženo vrijeme koagulacije
	rijetko	povećane razine urične kiseline u krvi
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	manje često	ozljede na koži, usporeno zacjeljivanje

* Ti su događaji povezani sa skupinom TNF-antagonista, no njihova incidencija s certolizumabpegolom nije poznata.

** Ti su događaji povezani sa skupinom TNF-antagonista.

Tijekom liječenja liekom Cimzia u drugim indikacijama manje često zabilježene su i sljedeće nuspojave: gastrointestinalna stenoza i opstrukcije, pogoršanje općeg fizičkog zdravlja, spontani pobačaj i azoospermija.

Opis izdvojenih nuspojava

Infekcije

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa stopa incidencije novih slučajeva infekcija među bolesnicima liječenih liekom Cimzia bila je 1,03 bolesnik/godina, odnosno u skupini koja je primala placebo skupini 0,92 bolesnik/godina. Infekcije su se primarno sastojale od infekcija gornjih dijelova dišnog sustava, infekcija mokraćnih puteva, infekcija donjeg dijela dišnog sustava i infekcija herpes virusom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa bilo je više novih slučajeva ozbiljnih infekcija u skupini liječenoj liekom Cimzia (0,07 na bolesnik-godinu; sve doze) u usporedbi s placebom (0,02 na bolesnik-godinu). Najčešće ozbiljne infekcije uključivale su upalu pluća i tuberkulozne infekcije. Ozbiljne infekcije također su uključivale invazivne oportunističke infekcije (npr. pneumocistozu, gljivični ezofagitis, nokardiozu i diseminirani oblik herpes zoster infekcije). Nema dokaza o povećanom riziku od infekcija zbog produljene izloženosti liječenju (vidjeti dio 4.4).

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima psorijaze stopa incidencije novih slučajeva infekcija među svim bolesnicima liječenih liekom Cimzia bila je 1,37 po bolesnik-godini, odnosno u skupini koja je primala placebo 1,59 po bolesnik-godini. Infekcije su se primarno sastojale od infekcija gornjih dijelova dišnog sustava i virusnih infekcija (uključujući herpes infekcije). Incidencija ozbiljnih infekcija bila je 0,02 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih liekom Cimzia. U bolesnika liječenih placebom nisu opisane ozbiljne infekcije. Nema dokaza o povećanom riziku od infekcija zbog produljene izloženosti liječenju.

Maligne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Izostavljajući nemelanomske kožne tumore, tijekom kliničkih ispitivanja s liekom Cimzia u bolesnika s RA-om, u kojima je liječeno ukupno 4049 bolesnika, što znači 9277 bolesnik-godina, zabilježen je 121 slučaj malignih bolesti, uključujući 5 slučajeva limfoma. Stopa incidencije slučajeva limfoma u kliničkim ispitivanjima s liekom Cimzia u bolesnika s reumatoidnim artritisom bila je 0,05 na 100 bolesnik-godina, a stopa incidencije melanoma 0,08 na 100 bolesnik-godina (vidjeti dio 4.4). U fazi III kliničkog ispitivanja psorijatičnog artritisa također je zabilježen jedan slučaj limfoma.

Izostavljajući nemelanomske kožne tumore, 11 slučajeva malignih bolesti, uključujući 1 slučaj limfoma, zabilježeno je tijekom kliničkih ispitivanja lijeka Cimzia za liječenje psorijaze, tijekom kojih je liječeno ukupno 1112 bolesnika, što znači 2300 bolesnik-godina.

Autoimunost

U ključnim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, tijekom liječenja lijekom Cimzia 16,7% ispitanika koji su na početku liječenja bili ANA negativni razvili su pozitivni ANA titar, u usporedbi s 12% ispitanika u placebo skupini. Od ispitanika koji su na početku bili negativni na anti-dsDNA protutijela 2,2% je razvilo pozitivni titar anti-dsDNA protutijela u skupini koja je liječena lijekom Cimzia, u odnosu na 1,0% ispitanika u placebo skupini. U oba placebom kontrolirana klinička ispitivanja i u otvorenim kliničkim praćenjima bolesnika s reumatoidnim artritisom rijetko su zabilježeni slučajevi sindroma nalik lupusu. Bilo je rijetkih izvješća o drugim stanjima koja su posredovana imunim mehanizmima; uzročna povezanost s lijekom Cimzia nije nađena. Utjecaj dugotrajnog liječenja lijekom Cimzia na razvoj autoimune bolesti nije poznat.

Reakcije na mjestu primjene

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa 5,8% bolesnika liječenih lijekom Cimzia razvilo je reakciju na mjestu primjene kao što su eritem, svrbež, hematoma, bol, oticanje ili modrice u usporedbi sa 4,8% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Bol na mjestu primjene zabilježena je u 1,5% bolesnika liječenih lijekom Cimzia, bez slučajeva koji su doveli do prekida liječenja.

Povećanje razine kreatin fosfokinaze

Učestalost povećanja razine kreatin fosfokinaze (CPK) općenito je bila veća u bolesnika s axSpA u usporedbi s populacijom s RA. Učestalost je bila povećana u bolesnika koji su primali placebo (2,8% naspram 0,4% u populaciji s axSpA odnosno RA) kao i u bolesnika liječenih lijekom Cimzia (4,7% naspram 0,8% u populaciji s axSpA odnosno RA). Povećanja razine CPK u ispitivanju axSpA su bila uglavnom blaga do umjerena, prolazne prirode i nepoznate kliničke značajnosti bez slučajeva koji bi doveli do prekida primjene.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja nije uočena toksičnost koja bi ograničavala dozu. Višestruke doze primjenjivane su supkutano do najviše 800 mg, odnosno intravenski do najviše 20 mg/kg. U slučajevima predoziranja preporučuje se strogo nadzirati bolesnike zbog mogućnosti nuspojava ili neželjenog događaja, te odmah započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, inhibitori faktora nekroze tumora – alfa (TNF α), ATK oznaka: L04AB05

Mehanizam djelovanja

Cimzia ima visok afinitet za ljudski TNF α za koji se veže s disocijacijskom konstantom (KD) od 90 pM. TNF α je glavni proupalni citokin koji ima središnju ulogu u upalnim procesima. Cimzia selektivno neutralizira TNF α (IC90 za inhibiciju ljudskog TNF α u *in vitro* citotoksičnom testu sa stanicama mišjeg fibrosarkoma L929 je 4 ng/ml), ali ne neutralizira limfotoksin α (TNF β).

Pokazalo se da Cimzia, ovisno o dozi, neutralizira membranski vezan i topljiv oblik ljudskog TNF α . Inkubacija monocita s lijekom Cimzia dovodi do inhibicije, ovisnoj o dozi, lipopolisaharidom (LPS) induciranog TNF α te stvaranje IL1 β u ljudskim monocitima.

Cimzia ne sadrži dio, kristalizirajući fragment (Fc) koji je normalno prisutan u cijelom protutijelu te stoga ne može vezati komplement ili uzrokovati staničnu citotoksičnost *in vitro* ovisnu o protutijelima. Ne inducira *in vitro* apoptozu ljudskih monocita ili limfocita iz periferne krvi, odnosno degranulaciju neutrofila.

Klinička djelotvornost

Reumatoidni artritis

Djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia ocjenjivana je u 2 randomizirana, placebo kontrolirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja RA-I (RAPID 1) i RA-II (RAPID 2), koja su uključila bolesnike u dobi ≥ 18 godina s dijagnozom aktivnog reumatoidnog artritisa postavljenoj prema kriterijima Američkog udruženja reumatologa (ACR, eng. *American College of Rheumatology*). Prije početka liječenja svaki bolesnik imao je ≥ 9 otečenih i bolnih zglobova te aktivni RA ukupnog trajanja od najmanje 6 mjeseci. Cimzia je u oba ispitivanja primjenjivana supkutano u kombinaciji s oralnim MTX najmanje 6 mjeseci u stabilnim dozama od najmanje 10 mg tjedno kroz 2 mjeseca. Nema iskustva s lijekom Cimzia u kombinaciji s nekim drugim DMARD-om, osim MTX-om.

Djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia se ocjenjivala u odraslih bolesnika s aktivnim RA koji prethodno nisu bili liječeni DMARD-ovima u randomiziranom, placebo kontroliranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju (C-EARLY). U C-EARLY ispitivanju sudjelovali su bolesnici u dobi ≥ 18 godina s ≥ 4 otečena i bolna zgloba i dijagnosticiranim umjerenim do teškim i progresivnim RA unutar 1 godine (prema ACR/EULAR – Europska liga protiv reumatizma eng. *European League Against Rheumatism* kriterijima za klasifikaciju iz 2010. godine). U bolesnika je, na početku ispitivanja, srednje vrijeme proteklo od postavljanja dijagnoze iznosilo 2,9 mjeseci i oni prethodno nisu bili liječeni DMARD-ovima (uključujući MTX). MTX je uveden u obje skupine (Cimzia i placebo) od 0. tjedna (10 mg/tjedan), titriran do najviše podnošljive doze do 8. tjedna (dozvoljeno min. 15 mg/tjedan, max. 25 mg/tjedan) i održavan dalje tijekom ispitivanja (prosječna doza MTX-a nakon 8. tjedna je bila 22,3 mg/tjedan za placebo skupinu, odnosno 21,1 mg/tjedan za Cimzia skupinu).

Tablica 2 Opis kliničkog ispitivanja

Broj ispitivanja	Broj bolesnika	Aktivni režim doziranja	Ciljevi ispitivanja
RA-I (52 tjedna)	982	400 mg (tjedan 0,2,4) s MTX-om 200 mg ili 400 mg svaka 2 tjedna s MTX-om	Ocijeniti uspjeh liječenja znakova i simptoma bolesti te inhibicije strukturalnih oštećenja. Dodatne primarne mjere ishoda: ACR 20 u 24. tjednu i promjena mTSS-a u odnosu na početno stanje u 52. tjednu
RA-II (24 tjedna)	619	400 mg (tjedan 0,2,4) s MTX-om 200 mg ili 400 mg svaka 2 tjedna s MTX-om	Ocijeniti uspjeh liječenja znakova i simptoma bolesti te inhibicije strukturalnih oštećenja. Primarna mjera ishoda: ACR 20 u 24. tjednu.
C-EARLY (do 52 tjedna)	879	400 mg (tjedan 0,2,4) s MTX-om 200 mg svaka 2 tjedna s MTX-om	Ocijeniti uspjeh liječenja znakova i simptoma bolesti te inhibicije strukturalnih oštećenja u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni DMARD-ovima. Primarna mjera ishoda: udio ispitanika u održanoj remisiji* u 52. tjednu.

mTSS: modificirani ukupni rezultat po Sharpu

*Održana remisija u 52. tjednu je definirana kao DAS28[ESR] $< 2,6$ i u 40. tjednu i u 52. tjednu.

Znakovi i simptomi

Rezultati kliničkih ispitivanja RA-I i RA-II prikazani su u Tablici 3. Statistički značajno veći odgovori ACR 20 i ACR 50 postignuti su od 1., odnosno 2. tjedna liječenja, u oba klinička ispitivanja u odnosu na placebo. Odgovori su održavani kroz 52 tjedna (RA-I), odnosno 24 tjedna (RA-II).

Od 783 bolesnika koji su početno randomizirani za aktivno liječenje u RA-I 508 je završilo placebo kontrolirano liječenje u trajanju od 52 tjedna te se uključilo u otvoreni nastavak ispitivanja. Od njih je 427 završilo 2 godine otvorenog praćenja te su ukupno bili izloženi lijeku Cimzia 148 tjedana. Udio postignutog ACR 20 odgovora u tom vremenu bio je 91%. Smanjenje (RA-I) u odnosu na početno stanje u DAS28 (ESR) također je bilo značajno više ($p < 0,001$) nakon 52 tjedna (RA-I) te nakon 24 tjedna (RA-II) u odnosu na placebo i ono je održavano kroz sljedeće 2 godine u otvorenom produžetku ispitivanja RA-I.

Tablica 3 ACR odgovor u kliničkim ispitivanjima RA-I i RA-II

Odgovor	Ispitivanje RA-I Kombinacija s metotreksatom (24 i 52 tjedna)		Ispitivanje RA-II Kombinacija s metotreksatom (24 tjedna)	
	Placebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX svaka 2 tjedna N=393	Placebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX svaka 2 tjedna N=246
ACR 20				
24. tjedan	14%	59%**	9%	57%**
52. tjedan	13%	53%**	N/D	N/D
ACR 50				
24. tjedan	8%	37%**	3%	33%**
52. tjedan	8%	38%**	N/D	N/D
ACR 70				
24. tjedan	3%	21%**	1%	16%*
52. tjedan	4%	21%**	N/D	N/D
klinički značajan odgovor ^a	1%	13%**		

Cimzia naspram placeba: * $p \leq 0,01$, ** $p < 0,001$

^a Klinički značajan odgovor definiran je kao dostizanje odgovora ACR 70 pri svakom ocjenjivanju u neprekidnom razdoblju kroz 6 mjeseci
p-vrijednosti po Waldu navedene su za usporedbu liječenja koristeći logističku regresiju uz faktore za liječenje i regiju.

Odgovor u postocima prema broju ispitanika od kojih su prikupljeni podatci (n) na kraju, odnosno u određenom vremenu koje može biti drugačije od N

C-EARLY ispitivanje ispunilo je svoje primarne i ključne sekundarne mjere ishoda. Ključni rezultati ispitivanja prikazani su u tablici 4.

Tablica 4: C-EARLY ispitivanje: postotak bolesnika u stanju održane remisije i održane niske aktivnosti bolesti u 52. tjednu

Odgovor	Placebo+MTX N= 213	Cimzia 200 mg + MTX N= 655
Održana remisija* (DAS28(ESR) <2,6 u 40. i 52. tjednu)	15,0 %	28,9%**
Održana niska aktivnost bolesti (DAS28(ESR) ≤3,2 u 40. i 52. tjednu)	28,6 %	43,8%**

*Primarna mjera ishoda C-EARLY ispitivanja (do 52. tjedna)

Set potpune analize, imputacija podataka o bolesnicima bez odgovora za podatke koji nedostaju.

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

p vrijednost je procijenjena primjenom modela logističke regresije uz faktore za liječenje, regiju i vrijeme od dijagnoze RA na početku ispitivanja (≤4 mjeseca naspram >4 mjeseca)

U bolesnika koji su primali lijek Cimzia+MTX uočeno je veće smanjenje vrijednosti DAS28(ESR) u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo+MTX već u 2. tjednu i nastavilo se do 52. tjedna ($p < 0,001$ pri svakoj posjeti). Ocjena remisije (DAS28(ESR) $< 2,6$), statusa niske aktivnosti bolesti (DAS28(ESR) $\leq 3,2$), odgovora ACR50 i ACR70 po posjeti je pokazala da je liječenje režimom Cimzia+MTX dovelo do bržeg i većeg odgovora nego liječenje režimom placebo+MTX. Ovi rezultati su održani tijekom 52 tjedna u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni DMARD-ovima.

Radiografski odgovor

U RA-I, strukturalno oštećenje zglobova ocjenjivano je radiografski i izraženo je kao promjena u mTSS- u i njegovim komponentama, prema zbroju erozija te broju suženja zglobnog prostora (JSN) u 52. tjednu u odnosu na početno stanje. U bolesnika liječenih lijekom Cimzia uočeno je značajno manje radiografske progresije u odnosu na skupinu bolesnika koji su primali placebo u 24., odnosno 52. tjednu (vidjeti Tablicu 5). U skupini na placebo u 52% bolesnika nije zabilježena radiografska progresija (mTSS $\leq 0,0$) u 52. tjednu u odnosu na 69% u skupini koja je liječena s 200 mg lijeka Cimzia.

Tablica 5 Promjene kroz 12 mjeseci u RA-I

	Placebo + MTX N=199 Srednja vrijednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N=393 Srednja vrijednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Srednja razlika
mTSS			
52. tjedan	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Zbroj erozija			
52. tjedan	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
JSN zbroj			
52. tjedan	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-vrijednosti bile su $< 0,001$ za oba, mTSS zbroj i zbroj erozija te $\leq 0,01$ za JSN zbroj. ANCOVA je prilagođena rangiranim promjenama u odnosu na početnu vrijednost za svako mjerenje s regijom i liječenjem kao faktorima, te početnom vrijednosti kao kovarijancom.

Od 783 bolesnika koji su na početku randomizirani za aktivno liječenje u RA-I 508 je završilo placebo kontrolirano liječenje u trajanju od 52 tjedna te se uključilo u otvoreni produžetak ispitivanja. Održana inhibicija progresije strukturalnih oštećenja pokazana je u podskupini 449 bolesnika koji su liječeni najmanje 2 godine lijekom Cimzia (RA-I i otvoreni produžetak ispitivanja) s dostupnim podacima za evaluaciju nakon 2 godine.

U C-EARLY ispitivanju, terapija lijekom Cimzia+MTX inhibirala je radiografsku progresiju u odnosu na placebo+MTX u 52. tjednu (vidi tablicu 6). U 49,7% bolesnika koji su primali placebo+MTX nije zabilježena radiografska progresija (promjena u mTSS $\leq 0,5$) u 52. tjednu u usporedbi sa 70,3% bolesnika koji su primali lijek Cimzia+MTX ($p < 0,001$).

Tablica 6 Radiografska promjena u 52. tjednu u C-EARLY ispitivanju

	Placebo +MTX N= 163 Srednja vrijednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Srednja vrijednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo +MTX razlika*
mTSS			
52. tjedan	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Skor erozija			
52. tjedan	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
JSN zbroj			
52. tjedan	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Radiografski set s linearnom ekstrapolacijom.

* Procjena pomaka prema Hodges-Lehmannu i 95%-tni asimptotski (Moses) interval pouzdanosti.

**Cimzia+MTX naspram placebo+MTX $p < 0,001$. p vrijednost je procijenjena na osnovu ANCOVA modela s vrijednostima za liječenje, regiju i vrijeme od postavljanja dijagnoze RA na početku (≤ 4 mjeseca naspram > 4 mjeseca) kao faktorima te početnom vrijednošću kao kovarijancom.

Odgovor fizikalne funkcije i zdravstveni ishodi

U RA-I i RA-II, u skupini bolesnika liječenih lijekom Cimzia zabilježena su značajna poboljšanja fizikalne funkcije ocijenjeno Uпитnikom za procjenu zdravlja – indeks nesposobnosti (HAQ-DI) i umora određenog Ljestvicom za procjenu umora (FAS) od 1. tjedna do kraja ispitivanja, u usporedbi s placebom. U oba klinička ispitivanja bolesnici liječeni lijekom Cimzia izvijestili su o značajno većim poboljšanjima u SF-36 Sažetcima fizičke i mentalne komponente i u svim domenama ocjenjivanja. Poboljšanja fizičke funkcije i HRQoL zadržane su kroz 2 godine u otvorenom produžetku RA-I. Bolesnici liječeni lijekom Cimzia izvijestili su o statistički značajnim poboljšanjima u Anketi radne produktivnosti u usporedbi s placebom.

U C-EARLY ispitivanju, u bolesnika liječenih lijekom Cimzia+MTX zabilježeno je značajno smanjenje boli u 52. tjednu koja je ocijenjena bolesnikovom ocjenom boli uzrokovane artritisom (PAAP, engl. *Patient Assessment of Arthritis Pain*) – 48,5 naspram – 44,0 (metoda najmanjih kvadrata) ($p < 0,05$) ocijenjeno u bolesnika kojima je davan placebo+MTX.

DoseFlex kliničko ispitivanje

Djelotvornost i sigurnost 2 režima doziranja (200 mg svaka 2 tjedna i 400 mg svaka 4 tjedna) lijeka Cimzia naspram placeba ocjenjivana je u 18-tjednom, otvorenom razdoblju prije početka ispitivanja tijekom kojeg se nije primala terapija, i 16-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s dijagnozom aktivnog reumatoidnog artritisa postavljenoj prema ACR kriterijima koji su imali neprimjeren odgovor na MTX.

Bolesnici su primili udarnu dozu od 400 mg lijeka Cimzia u 0., 2. i 4. tjednu nakon čega je slijedilo 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna tijekom početnog otvorenog razdoblja. Bolesnici s odgovorom (koji su postigli ACR 20) u 16. tjednu randomizirani su u 18. tjednu na 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna, 400 mg lijeka Cimzia svaka 4 tjedna, ili placebo u kombinaciji s MTX za dodatnih 16 tjedana (ukupno trajanje ispitivanja: 34 tjedna). Te 3 skupine bile su dobro uravnotežene s obzirom na klinički odgovor nakon razdoblja prije početka ispitivanja tijekom kojeg se nije primala terapija (ACR 20: 83-84% u 18. tjednu).

Primarna mjera ishoda ispitivanja bio je stopa bolesnika s ACR 20 odgovorom u 34. tjednu. Rezultati u 34. tjednu prikazani su u tablici 7. Oba Cimzia režima pokazala su kontinuiran klinički odgovor i bili su statistički značajni u odnosu na placebo u 34. tjednu. ACR 20 ishod postignut je i za Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna i 400 mg svaka 4 tjedna.

Tablica 7 ACR odgovor u DoseFlex kliničkom ispitivanju u 34. tjednu

Režim liječenja 0. do 16. tjedan	Cimzia 400 mg + MTX 0., 2. i 4. tjedan, nakon čega slijedi Cimzia 200 mg + MTX svaka 2 tjedna		
Režim randomiziranog, dvostruko slijepog liječenja 18. do 34. tjedan	Placebo + MTX N=69	Cimzia 200 mg + MTX svaka 2 tjedna N=70	Cimzia 400 mg + MTX svaka 4 tjedna N=69
ACR 20 p-vrijednost*	45% N/P	67% 0,009	65% 0,017
ACR 50 p-vrijednost*	30% N/P	50% 0,020	52% 0,010
ACR 70 p-vrijednost*	16% N/P	30% 0,052	38% 0,005

N/P: Nije primjenjivo

* p-vrijednosti po Waldu za usporedbe Cimzia 200 mg naspram placeba i Cimzia 400 mg naspram placeba procijenjene su koristeći model logističke regresije uz faktore za liječenje.

Aksijalni spondiloartritis (subpopulacije s neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom i ankilozantnim spondilitisom)

AS001

Djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia ocjenjivana je tijekom barem 3 mjeseca u jednom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (AS001) u 325 bolesnika ≥ 18 godina s pojavom aktivnog aksijalnog spondiloartritisom u odrasloj dobi kako je definirano klasifikacijskim kriterijima Međunarodnog društva za ocjenu spondiloartritisa (ASAS, engl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*) za aksijalni spondiloartritis. Ukupna populacija s aksijalnim spondiloartritisom uključivala je subpopulaciju sa i bez (neradiografski aksijalni spondiloartritis [nr-axSpA]) radiografskih dokaza ankilozantnog spondilitisa (AS) (također poznatog kao radiografski aksijalni spondiloartritis). Bolesnici su imali aktivnu bolest kao što je definirano Bath indeksom aktivnosti ankiloznog spondilitisa (BASDAI, engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) ≥ 4 , spinalna bol ≥ 4 na numeričkoj ljestvici ocjenjivanja (NRS, engl. *Numerical Rating Scale*) od 0 do 10 i povišeni CRP ili trenutni dokaz sakroiliitisa na magnetskoj rezonanciji (MR). Bolesnici nisu podnosili ili su imali neprimjeren odgovor na barem jedan NSAID. Ukupno 16% bolesnika je bilo ranije izloženo TNF-antagonistima. Bolesnici su liječeni udarnom dozom lijeka Cimzia od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu (za obje liječene skupine) ili su primali placebo nakon kojeg je slijedilo 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna ili 400 mg lijeka Cimzia svaka 4 tjedna ili placebo. 87,7% bolesnika je istodobno primalo NSAID-e. Ishod primarne djelotvornosti bio je udio ASAS20 odgovora u 12. tjednu.

Nakon 24-tjednog dvostruko slijepog, placebom kontroliranog razdoblja liječenja u ovom ispitivanju uslijedilo je 24-tjedno razdoblje primjene zaslijepljene doze i 156-tjedno razdoblje otvorenog liječenja. Maksimalno trajanje ispitivanja bilo je 204 tjedna. Svi su bolesnici primali lijek Cimzia i u razdoblju primjene zaslijepljene doze i u razdoblju otvorenog liječenja. Ukupno je 199 ispitanika (61,2% randomiziranih ispitanika) završilo 204 tjedna ispitivanja.

Ključni ishodi djelotvornosti

U AS001 kliničkom ispitivanju, u 12. tjednu ASAS20 odgovori postignuti su od strane 58% bolesnika koji su primali 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna i 64% bolesnika koji su primali 400 mg svaka 4 tjedna u usporedbi s 38% bolesnika koji su primali placebo ($p < 0,01$). U ukupnoj populaciji postotak bolesnika s ASAS20 odgovorom bio je klinički relevantan i značajno viši za skupine liječene lijekom Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna i lijekom Cimzia 400 mg svaka 4 tjedna u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo pri svakoj posjeti od 1. tjedna do 24. tjedna ($p \leq 0,001$ pri svakoj posjeti). U 12. i 24. tjednu, postotak ispitanika s ASAS40 odgovorom bio je veći u skupinama liječenim lijekom Cimzia u usporedbi s placebom.

Slični rezultati postignuti su u subpopulacijama s ankilozantnim spondilitisom i s neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom. U žena, ASAS20 odgovori nisu se statistički značajno razlikovali od placeba do nakon 12. tjedna.

Poboljšanja u ASAS5/6, djelomičnoj remisiji i BASDAI-50 bila su statistički značajna u 12. i 24. tjednu i bila su održavana do 48. tjedna u ukupnoj populaciji kao i u subpopulaciji. Ključni ishodi djelotvornosti iz AS001 kliničkog ispitivanja prikazani su u tablici 8. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju, poboljšanja svih prethodno navedenih ključnih ishoda djelotvornosti održala su se sve do 204. tjedna i u ukupnoj populaciji i u subpopulacijama bolesnika.

Tablica 8 Ključni ishodi djelotvornosti u AS001 kliničkom ispitivanju (postotak bolesnika)

Parametri	Ankilozantni spondilitis		Neradiografski aksijalni spondiloartritis		Aksijalni spondiloartritis Ukupna populacija	
	Placebo N=57	Cimzia svi režimi doziranja ^(a) N=121	Placebo N=50	Cimzia svi režimi doziranja ^(a) N=97	Placebo N=107	Cimzia svi režimi doziranja ^(a) N=218
ASAS 20^(b,c)						
12. tjedan	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
24. tjedan	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS 40^(c,d)						
12. tjedan	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
24. tjedan	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(c,d)						
12. tjedan	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
24. tjedan	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Djelomična remisija^(c,d)						
12. tjedan	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
24. tjedan	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI 50^(c,d)						
12. tjedan	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
24. tjedan	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

^(a) Cimzia svi režimi doziranja = podaci kod 200 mg lijeka Cimzia primijenjenog svaka 2 tjedna s prethodnom udarnom dozom od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu plus 400 mg lijeka Cimzia primijenjenog svaka 4 tjedna s prethodnom udarnom dozom od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu

^(b) Rezultati su iz randomiziranog skupa

^(c) p-vrijednosti po Waldu navedene su za usporedbu liječenja koristeći logističku regresiju uz faktore za liječenje i regiju.

^(d) Set potpune analize

NA = nije dostupno

*p≤0,05, Cimzia naspram placeba

**p<0,001, Cimzia naspram placeba

Spinalna pokretljivost

Spinalna pokretljivost ocjenjivana je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom razdoblju prema BASMI indeksu u više vremenskih točaka, uključujući na početku, u 12. tjednu i 24. tjednu. Klinički značajne i statistički značajne razlike u bolesnika liječenih lijekom Cimzia u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo pokazane su pri svakoj sljedećoj posjeti nakon prve. Razlike u odnosu na placebo veće su u subpopulaciji s nr-axSpA nego u subpopulaciji s AS a razlog tome može biti manje kronično oštećenje u strukturi u bolesnika s nr-axSpA.

U bolesnika koji su ostali u ispitivanju, poboljšanja linearnog BASMI rezultata postignuta u 24. tjednu održala su se sve do 204. tjedna.

Odgovor fizikalne funkcije i zdravstveni ishodi

U AS001 kliničkom ispitivanju, u bolesnika liječenih lijekom Cimzia u usporedbi s placebom zabilježena su značajna poboljšanja fizikalne funkcije ocjenjujući prema BASFI i u boli ocjenjujući prema ljestvicama Ukupne i noćne boli u leđima (NRS). U bolesnika liječenih lijekom Cimzia u usporedbi s placebom zabilježena su značajna poboljšanja u umoru izražena kao BASDAI-umor i u kvaliteti života vezanoj uz zdravlje mjerenoj prema QoL ankilozantnog spondilitisa (ASQoL) i prema SF-36 Sažetcima fizičke i mentalne komponente i u svim domenama ocjenjivanja. Bolesnici liječeni lijekom Cimzia u usporedbi s placebom izvijestili su o značajnom poboljšanju produktivnosti na poslu i u domaćinstvu a vezanoj uz aksijalni spondiloartritis, kao što je objavljeno u Anketi radne produktivnosti. U bolesnika koji su ostali u ispitivanju, poboljšanja svih prethodno navedenih ishoda u velikoj su se mjeri održala sve do 204. tjedna.

Inhibicija upale u magnetskoj rezonanciji (MR)

U *imaging* sub-ispitivanju koje je uključivalo 153 bolesnika, znakovi upale ocjenjivani su MR-om u 12. tjednu i izraženi su kao razlika od početnog stanja s ocjenom sakroilijačnog zgloba prema Kandskom konzorciju ispitivanja spondiloartritisa (SPARCC, engl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) i ASSpiMR-om s ocjenom kralježnice prema Berlinskim modifikacijama.

U 12. tjednu, značajna inhibicija znakova upale u sakroilijačnim zglobovima i u kralježnici zabilježeni su i u bolesnika liječenih lijekom Cimzia (skupini svih doza), u ukupnoj populaciji s aksijalnim spondiloartritisom kao i u subpopulaciji s ankilozantnim spondilitisom i neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom.

U bolesnika koji su ostali u ispitivanju i za koje su postojale i početne vrijednosti i vrijednosti u 204. tjednu, inhibicija znakova upale kako u sakroilijačnim zglobovima (n=72) tako i u kralježnici (n=82) održala se u velikoj mjeri sve do 204. tjedna u ukupnoj populaciji s aksijalnim spondiloartritisom kao i u subpopulacijama s ankilozantnim spondilitisom i neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom.

C-OPTIMISE

Djelotvornost i sigurnost smanjenja doze i prekida liječenja u bolesnika s održanom remisijom ocjenjivani su u odraslih bolesnika (u dobi od 18 do 45 godina) s ranim aktivnim aksijalnim spondiloartritisom (axSpA) (trajanje simptoma manje od 5 godina), s ASDAS ocjenom $\geq 2,1$ (i uključnim kriterijima za bolest sličnima onima za ispitivanje AS001) i s neodgovarajućim odgovorom na najmanje 2 NSAID-a ili netolerancijom ili kontraindikacijama za NSAID. Bolesnici su uključivali i AS i nr-axSpA subpopulacije axSpA i bili su uključeni u početnu fazu s otvorenim liječenjem u trajanju od 48 tjedana (dio A) tijekom kojeg su svi primili 3 udarne doze lijeka Cimzia od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu, a potom dozu od 200 mg svaka 2 tjedna, od 6. do 46. tjedna.

Bolesnici koji su postigli održanu remisiju (definiranu kao neaktivnu bolest [ASDAS $<1,3$] u razdoblju od najmanje 12 tjedana) i ostali u remisiji u 48. tjednu, randomizirani su u dio B i primali su ili 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna (N=104), 200 mg lijeka Cimzia svaka 4 tjedna (smanjenje doze, N=105) ili placebo (prekid liječenja lijekom Cimzia, N=104) u trajanju od 48 tjedana.

Primarna varijabla djelotvornosti bila je postotak bolesnika koji nisu imali razbuktavanje bolesti (*flare*) tijekom dijela B.

Bolesnici koji su imali razbuktavanje bolesti tijekom dijela B, tj. imali su ASDAS $\geq 2,1$ u dva uzastopna posjeta ili ASDAS $> 3,5$ u bilo kojem posjetu tijekom dijela B, primili su terapiju za ublažavanje bolesti (*escape treatment*) dozom lijeka Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna tijekom najmanje 12 tjedana (s udarnom dozom lijeka Cimzia od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu u bolesnika liječenih placebom).

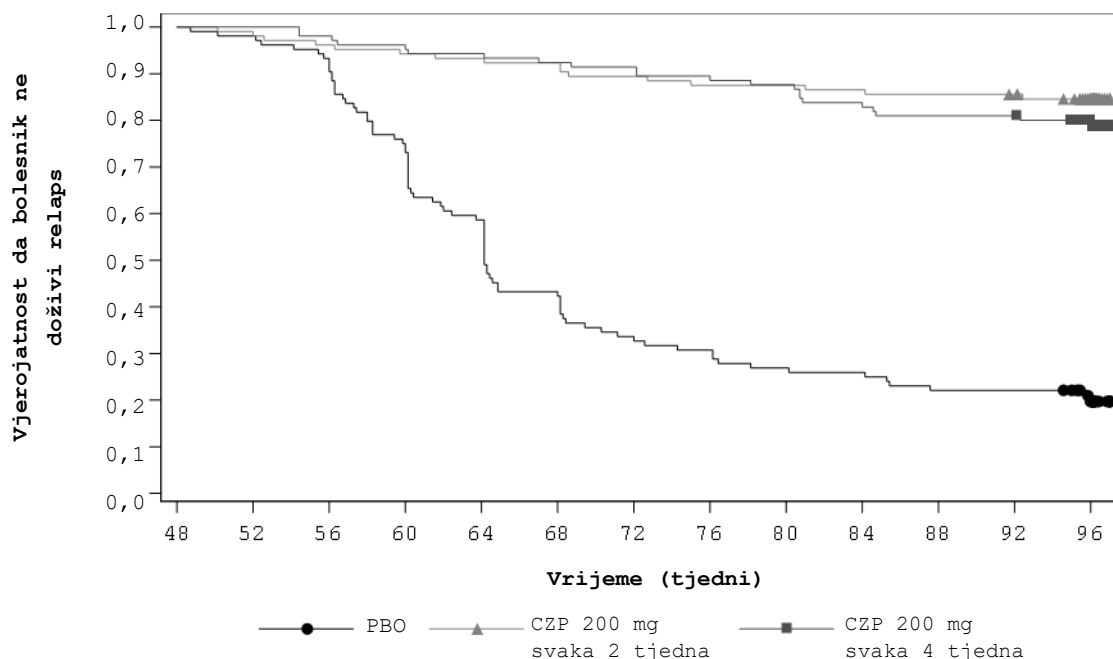
Klinički odgovor

Postotak bolesnika koji su postigli održanu remisiju u 48. tjednu u dijelu A bio je 43,9% u ukupnoj axSpA populaciji, a bio je sličan u subpopulacijama nr-axSpA (45,3%) i AS (42,8%).

Među bolesnicima koji su bili randomizirani u dijelu B (N=313), statistički značajno ($p < 0,001$, NRI) veći udio bolesnika nije doživio razbuktavanje bolesti tijekom nastavka liječenja lijekom Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna (83,7%) ili lijekom Cimzia 200 mg svaka 4 tjedna (79,0%) u usporedbi s prekidom liječenja (20,2%).

Razlika u vremenu do razbuktavanja bolesti između skupine s prekinutim liječenjem lijekom Cimzia i bilo koje od skupina bolesnika liječenih lijekom Cimzia bila je statistički ($p < 0,001$ za svaku usporedbu) i klinički značajna. U skupini koja je primala placebo razbuktavanja bolesti su se pojavila otprilike 8 tjedana nakon prekida liječenja lijekom Cimzia, u većini slučajeva unutar 24 tjedana nakon prekida liječenja (Slika 1).

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja vremena razbuktavanja bolesti



Upotrijebljena je imputacija ispitanika bez odgovora (engl. non responder imputation NRI); Rezultati su iz randomiziranog skupa
 Napomena: vrijeme do razbuktavanja definirano je kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma razbuktavanja bolesti. Za ispitanike kod kojih nije došlo do razbuktavanja bolesti, vrijeme do razbuktavanja cenzurirano je na datum posjeta u 96. tjednu.

Kaplan-Meierov grafikon skraćen je na 97 tjedana kada je <5% ispitanika i dalje sudjelovalo u ispitivanju.

Rezultati za dio B prikazani su u tablici 9.

Tablica 9. Održanost kliničkog odgovora u dijelu B u 96. tjednu

Mjere ishoda	Placebo (prekid lijeka Cimzia) N=104	Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna N=104	Cimzia 200 mg svaka 4 tjedna N=105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Početna vrijednost dijela B (48. tjedan)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
96. tjedan	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Početna vrijednost dijela B (48. tjedan)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
96. tjedan	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
BASDAI promjena u odnosu na početnu vrijednost dijela B (48. tjedan), LS srednja vrijednost (SE)²			
96. tjedan	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
ASDAS promjena u odnosu na početnu vrijednost dijela B (48. tjedan), LS srednja vrijednost (SE)²			
96. tjedan	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Upotrijebljena je imputacija ispitanika bez odgovora (NRI); Rezultati su iz randomiziranog skupa

² Upotrijebljen je miješani model s ponovljenim mjerenjima (engl. mixed model with repeated measures, MMRM); Rezultati se odnose na randomiziranu skupinu

ASDAS-MI (engl. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement) = Ocjena aktivnosti bolesti za ankilozirajući spondilitis – značajno poboljšanje; ASAS: Ocjena Međunarodnog društva za procjenu spondiloartritisa; ASAS40= ASAS40% kriterij odgovora; SE = Standardna pogreška;

Napomena: značajno poboljšanje ASDAS-a definira se kao smanjenje početne vrijednosti $\geq 2,0$.

Napomena: početna vrijednost dijela A upotrijebljena je kao referencija za definiranje ASDAS varijabli kliničkog poboljšanja i ASAS varijabli

* Nominalno $p < 0,001$, Cimzia naspram placeba

Inhibicija upale na temelju magnetske rezonancije (MR)

U dijelu B, znakovi upale ocijenjeni su MR-om u 48. i 96. tjednu te su izraženi kao promjena u odnosu na početnu vrijednost u SIJ SPARCC i ASspiMR ocjeni prema Berlinskim modifikacijama. Bolesnici koji su bili u održanoj remisiji u 48. tjednu imali su vrlo malo ili nimalo upala, bez značajnog povećanja upale u 96. tjednu, neovisno o njihovoj skupini liječenja.

Ponovno liječenje u bolesnika s razbuktavanjem bolesti

U dijelu B, 70% (73/104) bolesnika liječenih placebom, 14% (15/105) bolesnika liječenih lijekom Cimzia od 200 mg svaka 4 tjedna i 6,7% (7/104) bolesnika liječenih lijekom Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna doživljelo je razbuktavanje te su naknadno liječeni lijekom Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna.

Među 15 bolesnika s razbuktavanjem bolesti iz skupine koja je primala lijek Cimzia od 200 mg svaka 4 tjedna, svi su bolesnici završili 12 tjedana terapije spasa lijekom Cimzia i imali su dostupne ASDAS podatke, od čega je 12 (80%) imalo ASDAS vrijednosti niske ili neaktivne bolesti (tj. sve ASDAS vrijednosti $< 2,1$) nakon 12 tjedana ponovne primjene lijeka u otvorenom liječenju.

Među 73 bolesnika s razbuktavanjem bolesti u skupini određenoj za prekid liječenja, 71 bolesnik je završio 12 tjedana terapije spasa lijekom Cimzia i imao je dostupne ASDAS podatke, od čega je 64 (90%) imalo ASDAS vrijednosti niske ili neaktivne bolesti (tj. sve ASDAS vrijednosti $< 2,1$) nakon 12 tjedana ponovne primjene lijeka u otvorenom liječenju.

Na temelju rezultata C-OPTIMISE može se razmotriti smanjenje doze kod bolesnika s održanom remisijom nakon jedne godine liječenja lijekom Cimzia (vidjeti dio 4.2). Prekid liječenja lijekom Cimzia povezan je s velikim rizikom od pojave razbuktavanja.

Neradiografski aksijalni spondiloartritis (nr-axSpA)

Djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia ocijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna (AS0006) u 317 bolesnika u dobi od ≥ 18 godina s pojavom aksijalnog spondiloartritisa u odrasloj dobi i bolovima u leđima tijekom najmanje 12 mjeseci. Bolesnici su morali ispunjavati kriterije ASAS-a za neradiografski aksijalni spondiloartritis (bez uključivanja obiteljske povijesti i dobrog odgovora na nesteroidne protuupalne lijekove) i imali su objektivne znakove upale utvrđene temeljem razina C-reaktivnog proteina (CRP) iznad gornje granice normale i/ili sakroileitisa na snimci magnetske rezonancije (MR), koji ukazuje na upalno oboljenje [pozitivni CRP ($> \text{GGN}$) i/ili pozitivni MR], ali bez definitivnih radiografskih dokaza o strukturalnom oštećenju sakroilijačnih zglobova. Bolesnici su imali aktivnu bolest kao što je definirano indeksom BASDAI ≥ 4 i spinalnu bol ≥ 4 na ljestvici NRS od 0 do 10. Bolesnici su morali biti netolerantni ili imati neadekvatan odgovor na najmanje dva nesteroidna protuupalna lijeka. Bolesnici su primali placebo ili udarnu dozu lijeka Cimzia od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu nakon čega je slijedila primjena 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna. Korištenje i prilagodba doze standardnog lijeka (npr. protuupalnih nesteroidnih lijekova, antireumatskih lijekova koji mijenjaju tijek bolesti, kortikosteroida, analgetika) bile su dozvoljene u svakom trenutku. Primarna varijabla djelotvornosti bila je značajno poboljšanje ocjene aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement*, ASDAS-MI) u 52. tjednu. ASDAS-MI odgovor definirao se kao smanjenje (poboljšanje) ASDAS-a $\geq 2,0$ u odnosu na početno stanje ili dostizanje najnižeg mogućeg rezultata. Sekundarna mjera ishoda bila je ASAS 40.

Na početku je 37% i 41% bolesnika imalo visoku aktivnost bolesti (ASDAS $\geq 2,1$, $\leq 3,5$), a 62% i 58% bolesnika je imalo veoma visoku aktivnost bolesti (ASDAS $> 3,5$) u skupini koja je primala lijek Cimzia odnosno u skupini koja je primala placebo.

Klinički odgovor

Ispitivanje AS0006, provedeno na ispitanicima bez radiografskih znakova upale sakroilijačnih zglobova, potvrdilo je učinak prethodno dokazan u ovoj podskupini u ispitivanju AS001.

U 52. tjednu statistički značajno veći omjer bolesnika liječenih lijekom Cimzia postigao je odgovor ASDAS-MI u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Bolesnici koji su liječeni lijekom Cimzia također su imali poboljšanje više komponenti aktivnosti aksijalnog spondiloartritisa u usporedbi s placebom, uključujući CRP. U 12. tjednu i 52. tjednu odgovori ASAS 40 bili su značajno veći u usporedbi s placebom. Ključni rezultati navedeni su u tablici 10.

Tablica 10 **Odgovori ASDAS-MI i ASAS 40 u ispitivanju AS0006 (postotak bolesnika)**

Parametri	Placebo N= 158	Cimzia ^a 200 mg svaka 2 tjedna N= 159
ASDAS-MI 52. tjedan	7%	47%*
ASAS 40 12. tjedan	11%	48%*
52. tjedan	16%	57%*

^a Cimzia je primjenjivana svaka 2 tjedna, čemu je prethodila udarna doza od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu
* p<0.001

Svi postotci odražavaju udio bolesnika s odgovorom u setu potpune analize.

U 52. tjednu postotak bolesnika koji su postigli neaktivnu bolest prema ASDAS-u (ASDAS < 1,3) iznosio je 36,4% za skupinu koja je liječena lijekom Cimzia u usporedbi s 11,8% za skupinu koja je primala placebo.

U 52. tjednu bolesnici liječeni lijekom Cimzia pokazali su klinički značajno poboljšanje na ljestvici MASES u usporedbi s placebom (srednja vrijednost promjene dobivena metodom najmanjih kvadrata u odnosu na početno stanje -2,4 odnosno -0,2).

Psorijatični artritis

Djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia ocjenjivana je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju (PsA001) u 409 bolesnika \geq 18 godina s pojavom aktivnog psorijatičnog artritisa u odrasloj dobi tijekom barem 6 mjeseci kako je definirano kriterijima Klasifikacijskih kriterija za psorijatični artritis (CASPAR, engl. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*). Bolesnici su imali \geq 3 otečenih i bolnih zglobova i povišene reaktante akutne faze. Bolesnici su također imali aktivne psorijatične lezije na koži ili dokumentiranu povijest psorijaze i neuspjeh s 1 ili više DMARD-om. Prethodno liječenje s jednim TNF-antagonistom bilo je dopušteno i 20% bolesnika bili su ranije izloženi TNF-antagonistima. Bolesnici su primili udarnu dozu od 400 mg lijeka Cimzia u 0., 2. i 4. tjednu (za obje liječene skupine) ili placebo nakon kojeg je slijedilo 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna ili 400 mg lijeka Cimzia svaka 4 tjedna ili placebo svaka 2 tjedna. 72,6% odnosno 70,2% bolesnika je istodobno primalo NSAID-e odnosno konvencionalne DMARD-e. Dvije primarne mjere ishoda bile su postoci bolesnika koji su postigli ACR 20 odgovor u 12. tjednu i promjene od početnog stanja prema modificiranom ukupnom rezultatu po Sharpu (mTSS) u 24. tjednu. Djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia u bolesnika s PsA čiji su predominantni simptomi bili sakroiliitis i aksijalni spondiloartritis nisu bili zasebno analizirani. Nakon 24-tjednog dvostruko slijepog, placebo kontroliranog razdoblja liječenja u ovom ispitivanju uslijedilo je 24-tjedno razdoblje primjene zaslijepljene doze i 168-tjedno razdoblje otvorenog liječenja. Maksimalno trajanje ispitivanja bilo je 216 tjedana. Svi su bolesnici primali lijek Cimzia i u razdoblju primjene zaslijepljene doze i u razdoblju otvorenog liječenja. Ukupno su 264 ispitanika (64,5%) završila 216 tjedana ispitivanja.

ACR odgovor

Bolesnici liječeni lijekom Cimzia imali su statistički značajno veći udio postignutog odgovora ACR 20 u 12. tjednu i 24. tjednu u odnosu na bolesnike koji su primali placebo ($p < 0,001$). Postotak bolesnika s ACR 20 odgovorom bio je klinički relevantan za skupine liječene s 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna i s 400 mg lijeka Cimzia svaka 4 tjedna u usporedbi s placebo skupinom pri svakoj posjeti nakon početka liječenja pa do 24. tjedna (nominalno $p \leq 0,001$ pri svakoj posjeti). Bolesnici liječeni lijekom Cimzia imali su i značajna poboljšanja stopa ACR 50 i ACR 70 odgovora. U 12. i 24. tjednu u bolesnika liječenih lijekom Cimzia (nominalna p-vrijednost $p < 0,01$) zabilježena su poboljšanja u parametrima periferne aktivnosti karakteristične za psorijatični artritis (npr. broj otečenih zglobova, broj bolnih/osjetljivih zglobova, daktilitis i entezitis).

Ključni ishodi djelotvornosti u kliničkom ispitivanju PsA001 prikazani su u tablici 11.

Tablica 11 Ključni ishodi djelotvornosti u kliničkom ispitivanju PsA001 (postotak bolesnika)

Odgovor	Placebo N=136	Cimzia ^(a) 200 mg svaka 2 tjedna N=138	Cimzia ^(b) 400 mg svaka 4 tjedna N=135
ACR20			
12. tjedan	24%	58%**	52%**
24. tjedan	24%	64%**	56%**
ACR50			
12. tjedan	11%	36%**	33%**
24. tjedan	13%	44%**	40%**
ACR70			
12. tjedan	3%	25%**	13%*
24. tjedan	4%	28%**	24%**
Odgovor	Placebo N=86	Cimzia ^(a) 200 mg svaka 2 tjedna N=90	Cimzia ^(b) 400 mg svaka 4 tjedna N=76
PASI 75^(c)			
12. tjedan	14%	47%***	47%***
24. tjedan	15%	62%***	61%***
48. tjedan	N/A	67%	62%

^(a) Cimzia primijenjena svaka 2 tjedna s prethodnom udarnom dozom od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu

^(b) Cimzia primijenjena svaka 4 tjedna s prethodnom udarnom dozom od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu

^(c) U ispitivanja s barem 3% površine tijela zahvaćene psorijazom na početku liječenja

* $p < 0,01$, Cimzia naspram placeba

** $p < 0,001$, Cimzia naspram placeba

*** $p < 0,001$ (nominalno), Cimzia naspram placeba

Rezultati su iz randomiziranog skupa. Razlike u liječenju: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (i odgovarajući 95%-tni CI i p-vrijednost) procijenjene su koristeći standardni dvostrani test asimptotske standardne pogreške po Wald. Bolesnici koji su napustili liječenje (*escaped*) ili za koje su nedostajali podaci uneseni su kao bolesnici bez odgovora.

Od 273 bolesnika koji su na početku randomizirani na 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna i 400 mg lijeka Cimzia svaka 4 tjedna, njih 237 (86,8%) bili su liječeni još u 48. tjednu. Od 138 bolesnika randomiziranih na 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna, njih 92, 68 odnosno 48 imali su ACR 20/50/70 odgovor u 48. tjednu. Od 135 bolesnika randomiziranih na 400 mg lijeka Cimzia svaka 4 tjedna, 89, 62 odnosno 41 bolesnik imao je ACR 20/50/70 odgovor.

Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju, stope ACR 20, ACR 50 i ACR 70 odgovora održale su se do 216. tjedna. Isto je zabilježeno i za ostale parametre periferne aktivnosti (npr. broj otečenih zglobova, broj bolnih/osjetljivih zglobova, daktilitis i entezitis).

Radiografski odgovor

U PsA001 kliničkom ispitivanju inhibicija progresije strukturalnog oštećenja ocjenjivana je radiografski i izražena kao promjena u modificiranom ukupnom rezultatu po Sharpu (mTSS) i

njegovim komponentama, zbroju erozija (ES, engl. *Erosion Score*) i broju suženja zglobovnog prostora (JSN, engl. *Joint Space Narrowing score*) u 24. tjednu, u odnosu na početno stanje. mTSS zbroj modificiran je za psorijatični artritis dodavanjem distalnih interfalangealnih zglobova ruku. Liječenje lijekom Cimzia inhibiralo je radiografsku progresiju u usporedbi s placebom u 24. tjednu mjereno kao promjena u odnosu na početno stanje u ukupnom mTSS zbroju (LS srednja vrijednost [\pm SE] bila je 0,28 [\pm 0,07] u placebo skupini u usporedbi s 0,06 [\pm 0,06] u svim skupinama koje su dozirale lijek Cimzia; $p=0,007$). Inhibicija radiografske progresije održavana je liječenjem lijekom Cimzia do 48. tjedna u podskupini bolesnika koji su imali viši rizik radiografske progresije (bolesnici s mTSS zbrojem na početku liječenja >6). U bolesnika koji su ostali u ispitivanju, inhibicija radiografske progresije održala se do 216. tjedna.

Odgovor fizikalne funkcije i zdravstveni ishodi

U PsA001 kliničkom ispitivanju u usporedbi s placebom u skupini bolesnika liječenih lijekom Cimzia zabilježena su značajna poboljšanja fizikalne funkcije ocijenjeno Upitnikom za procjenu zdravlja – indeks nesposobnosti (HAQ-DI, engl. *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*), boli ocijenjeno Bolesnikovom ocjenom boli uzrokovane artritisom (PAAP, engl. *Patient Assessment of Arthritis Pain*) i umora određenog Ljestvicom za procjenu umora (FAS, engl. *Fatigue Assessment Scale*). U bolesnika liječenih lijekom Cimzia u usporedbi s placebom zabilježena su značajna poboljšanja u kvaliteti života vezanoj uz zdravlje mjerenoj prema QoL psorijatičnog artritisa (PsAQoL) i prema SF-36 Fizičkim i mentalnim komponentama i u produktivnosti na poslu i u domaćinstvu a vezanoj uz psorijatični artritis, kao što je objavljeno u Anketi radne produktivnosti. Poboljšanja svih prethodno navedenih ishoda održala su se do 216. tjedna.

Plak psorijaza

Djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia procijenjeni su u dva placebo kontrolirana ispitivanja (CIMPASI-1 i CIMPASI-2) i jednom ispitivanju s kontrolom placebo i aktivnim lijekom (CIMPACT) u bolesnika u dobi od ≥ 18 godina s umjerenom do teškom kroničnom plak psorijazom tijekom najmanje 6 mjeseci. Bolesnici su imali vrijednost indeksa težine i proširenosti psorijaze (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) ≥ 12 , površinu kože zahvaćene psorijazom (engl. *Body Surface Area*, BSA) od $\geq 10\%$, opću procjenu liječnika (engl. *Physician Global Assessment*, PGA) od ≥ 3 i bili su kandidati za sistemsku terapiju i/ili fototerapiju i/ili kemoterapiju. Bolesnici koji „primarno“ nisu imali odgovor na bilo koju prethodnu terapiju biološkim lijekovima (definiranu kao izostanak odgovora u prvih 12 tjedana liječenja), bili su isključeni iz ispitivanja faze III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 i CIMPACT). U ispitivanju CIMPACT procijenjena je djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia u usporedbi s etanerceptom.

U ispitivanjima CIMPASI-1 i CIMPASI-2, koprimaryne mjere ishoda djelotvornosti bile su udio bolesnika koji su imali rezultat PASI od 75, a PGA „čista“ ili „gotovo čista“ (uz smanjenje od početne vrijednosti za najmanje 2 boda) u 16. tjednu. U ispitivanju CIMPACT, primarna mjera ishoda djelotvornosti bio je udio bolesnika koji su postigli rezultat PASI 75 u 12. tjednu. Ključne sekundarne mjere ishoda bile su PASI 75 i PGA u 16. tjednu. PASI 90 u 16. tjednu bila je ključna sekundarna mjera ishoda u sva 3 ispitivanja.

U ispitivanjima CIMPASI-1 i CIMPASI-2 procijenjeno je 234 bolesnika odnosno 227 bolesnika. Bolesnici su u oba ispitivanja randomizirani za primanje placeba ili lijeka Cimzia u dozi od 200 mg svaka 2 tjedna (nakon udarne doze Cimzia 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu) ili lijeka Cimzia 400 mg svaka 2 tjedna. U 16. tjednu, bolesnici koji su randomizirani za primanje lijeka Cimzia i postigli su odgovor PASI 50, nastavili su primati lijek Cimzia do 48. tjedna, u istoj nasumično dodijeljenoj dozi. Bolesnici koji su početno randomizirani za primanje placeba i postigli su odgovori PASI 50, ali ne i odgovor PASI 75 u 16. tjednu, primali su lijek Cimzia u dozi od 200 mg svaka 2 tjedna (uz udarnu dozu lijeka Cimzia od 400 mg u 16., 18. i 20. tjednu). Bolesnici s nezadovoljavajućim odgovorom u 16. tjednu (bez odgovora po kriteriju PASI 50) bili su podobni za primanje lijeka Cimzia od 400 mg svaka 2 tjedna u otvorenom ispitivanju u trajanju od najviše 128 tjedana.

U ispitivanju CIMPACT procijenjeno je 559 bolesnika. Bolesnici su randomizirani za primanje placeba ili lijeka Cimzia u dozi od 200 mg svaka 2 tjedna (nakon udarne doze Cimzia 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu) ili lijeka Cimzia 400 mg svaka 2 tjedna do 16. tjedna ili etanercepta 50 mg dvaput tjedno, do 12. tjedna. Bolesnici koji su početno randomizirani za primanje lijeka Cimzia i postigli su odgovor PASI 75 u 16. tjednu, ponovno su randomizirani prema početnom rasporedu doze. Bolesnici koji su primali lijek Cimzia u dozi od 200 mg svaka 2 tjedna, ponovno su randomizirani za primanje lijeka Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna, lijeka Cimzia od 400 mg svaka 4 tjedna ili placeba. Bolesnici koji su primali lijek Cimzia u dozi od 400 mg svaka 2 tjedna, ponovno su randomizirani za primanje lijeka Cimzia od 400 mg svaka 2 tjedna, lijeka Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna ili placeba. Bolesnici su procijenjeni metodom dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja, do 48. tjedna. Svi ispitanici koji nisu postigli odgovor PASI 75 u 16. tjednu uključeni su u *escape* skupinu i primali lijek Cimzia u dozi od 400 mg svaka 2 tjedna u otvorenom ispitivanju u trajanju od najviše 128 tjedana.

U sva tri ispitivanja, nakon slijepog 48-tjednog razdoblja održavanja slijedilo je 96-tjedno razdoblje otvorenog liječenja za bolesnike koji su imali odgovor PASI 50 u 48. tjednu. Svi navedeni bolesnici, uključujući i one koji su primali lijek Cimzia u dozi od 400 mg svaka 2 tjedna, započeli su razdoblje otvorenog liječenja lijekom Cimzia u dozi od 200 mg svaka 2 tjedna.

Bolesnici su pretežno bili muškarci (64%) i bijelci (94%), sa srednjom vrijednošću dobi od 45,7 godina (18 do 80 godina); od toga, 7,2% su bili u dobi od ≥ 65 godina. Od 850 bolesnika koji su randomizirani za primanje placeba ili lijeka Cimzia u tim ispitivanjima uz kontrolu placebom, 29% ih prethodno nije primalo sistemsku terapiju za liječenje psorijaze. 47% ih je prethodno primalo fototerapiju ili kemoterapiju, a 30% je za liječenje psorijaze prethodno primalo terapiju biološkim lijekovima. Od 850 bolesnika, 14% ih je primilo najmanje jedan TNF-antagonist, 13% je primalo anti-IL-17, a 5% ih je primalo anti-IL 12/ 23. Osamnaest posto bolesnika na početku ispitivanja je u anamnezi prijavilo psorijatični artritis. Srednja vrijednost početnog PASI rezultata bila je 20 i kretala se u rasponu od 12 do 69. Početna vrijednost PGA rezultata bila je u rasponu od umjerenog (70%) do teškog (30%). Srednja vrijednost početnog BSA rezultata bila je 25% i u rasponu od 10% do 96%.

Klinički odgovor u 16. i 48. tjednu

Ključni rezultati ispitivanja CIMPASI-1 i CIMPASI-2 prikazani su u Tablici 12.

Tablica 12 Klinički odgovor u ispitivanjima CIMPASI-1 i CIMPASI-2 u 16. i 48. tjednu

	16. tjedan			48. tjedan	
CIMPASI-1					
	Placebo N=51	Cimzia 200 mg svaka dva tjedna ^{a)} N=95	Cimzia 400 mg svaka dva tjedna N=88	Cimzia 200 mg svaka dva tjedna N=95	Cimzia 400 mg svaka dva tjedna N=88
PGA čista ili gotovo čista ^{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 svaka dva tjedna ^{a)} N=91	Cimzia 400 mg svaka dva tjedna N=87	Cimzia 200 mg svaka dva tjedna N= 91	Cimzia 400 mg svaka dva tjedna N= 87
PGA čista ili gotovo čista ^{b)}	2,0%	66,8%*	71,6%*	72,6%	66,6%
PASI 75	11,6%	81,4%*	82,6%*	78,7%	81,3%
PASI 90	4,5%	52,6%*	55,4%*	59,6%	62,0%

^{a)} Cimzia 200 mg davana svaka 2 tjedna, uz prethodnu udarnu dozu od 400 mg u 0., 2., 4. tjednu.

^{b)} Ljestvica PGA s 5 kategorija. Uspješnost liječenja s rezultatom „čista“ (0) ili „gotovo čista“ (1) značila je bez znakova psorijaze ili normalne do ružičaste boje lezija, bez zadebljanja plaka i bez do minimalnog žarišnog ljuštenja.

* Cimzia naspram placeba: $p < 0,0001$.

Stope odgovora i p-vrijednosti za PASI i PGA procijenjene su na osnovi modela logističke regresije, pri čemu su se nedostajući podaci uvrštavali multiplom imputacijom po metodi MCMC. Ispitanici koji su napustili liječenje (*escaped*) ili koji su se povukli iz ispitivanja (na osnovi nepostizanja rezultata odgovora PASI 50) vodili su se kao bolesnici bez odgovora u 48. tjednu. Prikazani rezultati su iz randomiziranog skupa.

Ključni rezultati ispitivanja CIMPACT prikazani su u Tablici 13.

Tablica 13 Klinički odgovor u ispitivanju CIMPACT u 12. tjednu i u 16. tjednu

	12. tjedan				16. tjedan		
	Placeb o N=57	Cimzia 200 mg svaka dva tjedna ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg svaka dva tjedna N=167	Etanercept 50 mg dvaput tjedno N=170	Placeb o N=57	Cimzia 200 mg svaka dva tjedna N=165	Cimzia 400 mg svaka dva tjedna N=167
PASI 7 5	5%	61,3%*.§	66,7%*.§§	53,3%	3,8%	68,2%*	74,7%*
PASI 9 0	0,2%	31,2%*	34,0%*	27,1%	0,3%	39,8%*	49,1%*
PGA čista ili gotovo čista ^{b)}	1,9%	39,8%**	50,3%*	39,2%	3,4%	48,3%*	58,4%*

^{a)} Cimzia 200 mg davana svaka 2 tjedna, uz prethodnu udarnu dozu od 400 mg u 0., 2., 4. tjednu.

^{b)} Ljestvica PGA s 5 kategorija. Uspješnost liječenja s rezultatom „čisto“ (0) ili „gotovo čisto“ (1) značila je bez znakova psorijaze ili normalne do ružičaste boje lezija, bez zadebljanja plaka i bez do minimalnog žarišnog ljuštenja.

* Cimzia naspram placeba: $p < 0,0001$.

§ Cimzia po 200 mg svaka 2 tjedna naspram etanerceptu 50 mg dvaput tjedno pokazala je neinferiornost (razlika između etanercepta i lijeka Cimzia po 200 mg svaka 2 tjedna bila je 8,0%, 95% CI - 2,9; 18,9 na osnovi prethodno specificirane margine neinferiornosti od 10%).

§§ Cimzia 400 mg svaka 2 tjedna naspram etanerceptu 50 mg dvaput tjedno pokazala je superiornost ($p < 0,05$)

** Cimzia naspram placeba $p < 0,001$. Stope odgovora i p-vrijednosti na osnovi modela logističke regresije. Nedostajući podaci uvršteni su multiplom imputacijom na osnovi MCMC metode. Prikazani rezultati su iz randomiziranog skupa.

U sva 3 ispitivanja, stopa odgovora PASI 75 bila je značajno viša za lijek Cimzia u usporedbi s placebom, počevši od 4. tjedna.

Obje doze lijeka Cimzia pokazale su djelotvornost u usporedbi s placebom neovisno o dobi, spolu, tjelesnoj težini, indeksu tjelesne mase, trajanju oboljenja od psorijaze, prethodnom liječenju sistemskim terapijama i prethodnom liječenju biološkim lijekovima.

Održanost odgovora

U integriranoj analizi ispitivanja CIMPASI-1 i CIMPASI-2, kod bolesnika koji su u 16. tjednu imali odgovor PASI 75 i primali lijek Cimzia po 400 mg svaka 2 tjedna (N=134 od 175 randomiziranih ispitanika) ili lijek Cimzia po 200 mg svaka 2 tjedna (N=132 od 186 randomiziranih ispitanika), održanost odgovora u 48. tjednu iznosila je 98,0% odnosno 87,5%. Kod bolesnika koji su u 16. tjednu prema PGA imali odgovor „čista“ ili „gotovo čista“ i primali su lijek Cimzia od 400 mg svaka 2 tjedna (N=103 od 175) ili lijek Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna (N=95 od 186), održanost odgovora u 48. tjednu iznosila je 85,9%, odnosno 84,3%.

Nakon dodatnih 96 tjedana otvorenog liječenja (144. tjedan) procijenjena je održanost odgovora. Dvadeset i jedan posto svih randomiziranih ispitanika izgubljeno je iz praćenja prije 144. tjedna. U približno 27% ispitanika koji su završili ispitivanje i ušli u otvoreno liječenje lijekom Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna je između 48. i 144. tjedna povećana doza lijeka Cimzia na 400 mg svaka 2 tjedna radi održavanja odgovora. U analizi u kojoj su svi bolesnici s neuspješnim liječenjem smatrani bolesnicima

bez odgovora na liječenje, održanost odgovora u skupini liječenoj lijekom Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna u pogledu odgovarajuće mjere ishoda, nakon dodatnih 96 tjedana otvorene terapije, iznosila je 84,5% za PASI 75 za ispitanike koji su imali odgovor na liječenje u 16. tjednu i 78,4% za čist ili gotovo čist PGA. Održanost odgovora u skupini liječenoj lijekom Cimzia 400 mg svaka 2 tjedna, koja je ušla u otvoreno razdoblje s lijekom Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna, iznosilo je 84,7% za PASI 75 za ispitanike koji su imali odgovor na liječenje u 16. tjednu i 73,1% za čist ili gotovo čist PGA.

Te stope odgovora procijenjene su na osnovi modela logističke regresije, pri čemu su se nedostajući podaci uvrštavali tijekom 48 ili 144 tjedna primjenom višestruke imputacije (MCMC metoda) u kombinaciji s imputacijom bolesnici bez odgovora za neuspješna liječenja.

U ispitivanju CIMPACT, od bolesnika s PASI 75 odgovorom u 16. tjednu koji su primali lijek Cimzia od 400 mg svaka 2 tjedna i ponovno su randomizirani za lijek Cimzia 400 mg svaka 2 tjedna, lijek Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna ili placebo, bio je veći postotak bolesnika s PASI 75 odgovorom u 48. tjednu u skupini koja je primala lijek Cimzia u usporedbi s placebom (98,0%, 80,0% odnosno 36,0%). Od bolesnika s PASI 75 odgovorom u 16. tjednu koji su primali lijek Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna i ponovno su randomizirani za lijek Cimzia 400 mg svaka 4 tjedna, lijek Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna ili placebo, također je bio veći postotak bolesnika s PASI 75 odgovorom u 48. tjednu u skupini koja je primala lijek Cimzia u usporedbi s placebom (88,6%, 79,5% odnosno 45,5%). Za nedostajuće podatke koristila se imputacija bolesnici bez odgovora.

Kvaliteta života / Ishodi prema izvješću bolesnika

Statistički značajna poboljšanja u 16. tjednu (CIMPASI-1 i CIMPASI-2) u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi s placebom prikazane su u dermatološkom indeksu kvalitete života (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI). Srednje vrijednosti smanjenja (poboljšanja) u DLQI u odnosu na početne vrijednosti kretale su se u rasponu od -8,9 do -11,1 s lijekom Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna, i od -9,6 do -10,0 s lijekom Cimzia 400 mg svaka 2 tjedna, naspram -2,9 do -3,3 za placebo u 16. tjednu.

Pored toga, u 16. tjednu, liječenje lijekom Cimzia bilo je povezano s većim udjelom bolesnika koji su postizali rezultat DLQI od 0 ili 1 (Cimzia 400 mg svaka 2 tjedna, 45,5% odnosno 50,6%; Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna, 47,4% odnosno 46,2%, naspram placeba od 5,9% odnosno 8,2%).

Poboljšanja DLQI rezultata održala su se ili su se blago smanjila do 144. tjedna.

Bolesnici liječeni lijekom Cimzia prijavili su veća poboljšanja u usporedbi s placebom mjereno prema bolničkoj ljestvici tjeskobe i depresije (eng. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS)-D.

Imunogenost

Podaci u nastavku odražavaju postotak bolesnika čiji su rezultati ELISA testa i kasnije primjenom osjetljivije metode smatrani pozitivnim na protutijela na certolizumabpegol te u velikoj mjeri ovise o osjetljivosti i specifičnosti testa. Uočena incidencija pozitivnosti na protutijela (uključujući neutralizirajuća protutijela) u testu jako ovisi o nekoliko čimbenika, uključujući osjetljivost i specifičnost testa, metodologiju testa, rukovanje uzorkom, vrijeme uzorkovanja, istodobnu primjenu drugih lijekova i podležeću bolest. Iz tih razloga, usporedba incidencije protutijela na certolizumabpegol u niže opisanim ispitivanjima s incidencijom protutijela u drugim ispitivanjima ili na druge lijekove može dovesti do netočnih zaključaka.

Reumatoidni artritis

U RA placebo kontroliranim ispitivanjima ukupan postotak bolesnika s detektabilnim protutijelima na lijek Cimzia u najmanje 1 navratu bio je 9,6%. U prosjeku oko jedna trećina bolesnika pozitivnih na protutijela imala je protutijela s neutralizirajućom aktivnosti *in vitro*. Bolesnici koji su istodobno liječeni imunosupresivima (MTX-om) imali su manju stopu stvaranja protutijela nego bolesnici koji nisu od početka uzimali imunosupresive. Stvaranje protutijela povezano je sa smanjenom koncentracijom lijeka u plazmi te, u nekih bolesnika, smanjenom djelotvornošću.

U dva dugotrajna (do 5 godina izloženosti) otvorena ispitivanja, ukupan postotak bolesnika s detektabilnim protutijelima na lijek Cimzia u najmanje jednom navratu bio je 13% (8,4% od ukupnog broja bolesnika imalo je prolazno stvaranje protutijela i dodatnih 4,7% imalo je dugotrajno stvaranje protutijela na lijek Cimzia). Ukupan postotak bolesnika koji su bili pozitivni na protutijela sa stalnim sniženjem koncentracije lijeka u plazmi procijenjen je na 9,1 %. Slično kao i u placebom kontroliranim ispitivanjima pozitivnost na protutijela povezana je sa smanjenom djelotvornošću u nekih bolesnika.

Farmakodinamički model koji se temeljio na podacima iz III. faze ispitivanja predviđao je da bi oko 15% bolesnika moglo stvoriti protutijela unutar prvih 6 mjeseci liječenja koje se provodi u skladu s preporučenim doziranjem (200 mg svaka 2 tjedna, nakon početne doze) i bez prateće primjene MTX-a. Taj broj se smanjuje s povećanjem doze istodobno primjenjivanog MTX-a. Ti su podaci u skladu sa zabilježenim podacima.

Psorijatični artritis

Ukupni postotak bolesnika s protutijelima na lijek Cimzia koja su otkrivena barem u jednoj prilici do 24. tjedna bio je 11,7% u fazi III placebom kontroliranog ispitivanja u bolesnika s psorijatičnim artritisom. Stvaranje protutijela povezano je sa smanjenom koncentracijom lijeka u plazmi.

Tijekom čitavog ispitivanja (do 4 godine izloženosti), ukupan postotak bolesnika kod kojih su barem jednom otkrivena protutijela na lijek Cimzia iznosio je 17,3% (u 8,7% njih stvaranje protutijela na lijek Cimzia bilo je prolazno, dok je u dodatnih 8,7% bilo trajno). Ukupan postotak bolesnika s pozitivnim nalazom na protutijela i trajnim sniženjem koncentracije lijeka u plazmi procijenjen je na 11,5 %.

Plak psorijaza

U ispitivanju faze III s kontrolom placebom i aktivnim lijekom, postoci bolesnika koji su bili pozitivni na antitijela na lijek Cimzia u najmanje jednom slučaju tijekom liječenja do 48. tjedna bili su 8,3% (22/265) i 19,2% (54/281) za lijek Cimzia od 400 mg svaka 2 tjedna, odnosno lijek Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna. U ispitivanjima CIMPASI-1 i CIMPASI-2, šezdesetoro bolesnika bilo je pozitivno na antitijela, od tih bolesnika 27 se moglo procijeniti za neutralizirajuća antitijela i bili su pozitivni. Prvi slučajevi pozitivnosti na antitijela u razdoblju otvorenog liječenja zabilježeni su u 2,8% (19/668) bolesnika. Pozitivnost na antitijela bila je povezana sa sniženom koncentracijom lijeka u plazmi, a kod nekih bolesnika, sa smanjenom djelotvornošću.

Aksijalni spondiloartritis

AS001

Ukupni postotak bolesnika s protutijelima na lijek Cimzia koja su otkrivena barem jednom do 24. tjedna bio je 4,4% u placebom kontroliranom ispitivanju faze III AS001 u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom (subpopulacije s ankilozantnim spondilitisom i neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom). Stvaranje protutijela povezano je sa sniženom koncentracijom lijeka u plazmi.

Tijekom čitavog ispitivanja (do 192 tjedna), ukupan postotak bolesnika kod kojih su barem jednom otkrivena protutijela na lijek Cimzia iznosio je 9,6 % (u 4,8 % njih stvaranje protutijela na lijek Cimzia bilo je prolazno, dok je u dodatnih 4,8 % bilo trajno). Ukupan postotak bolesnika s pozitivnim nalazom na protutijela i trajnim sniženjem koncentracije lijeka u plazmi procijenjen je na 6,8 %.

AS0006 i C-OPTIMISE

U ispitivanju AS0006 (a kasnije i u ispitivanju C-OPTIMISE) po prvi je put upotrijebljen osjetljiviji test tolerantiji na lijek, što je rezultiralo većim udjelom uzoraka s mjerljivom količinom protutijela na lijek Cimzia, a time i većom incidencijom klasificiranja bolesnika u bolesnike pozitivne na protutijelo. U ispitivanju AS0006, ukupna incidencija bolesnika koji su bili pozitivni na protutijela na lijek Cimzia iznosila je 97% (248/255 bolesnika) nakon najviše 52 tjedna liječenja. Samo najviši titri bili su povezani sa smanjenim razinama lijeka Cimzia u plazmi, no nije zabilježen utjecaj na djelotvornost. Slični rezultati u pogledu protutijela na lijek Cimzia zabilježeni su i u C-OPTIMISE. Rezultati C-

OPTIMISE također su ukazali da smanjenje doze lijeka Cimzia na 200 mg svaka 4 tjedna ne mijenja ishode imunogenosti.

Oko 22% (54/248) bolesnika u AS0006 koji su bili pozitivni na protutijela na lijek Cimzia u bilo kojem trenutku, imalo je protutijela koja su bila klasificirana kao neutralizirajuća. Status neutralizirajućih protutijela u ispitivanju C-OPTIMISE nije ocijenjen.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Koncentracije certolizumabpegola u plazmi u velikoj su mjeri proporcionalne dozi. Farmakokinetika zabilježena u bolesnika s reumatoidnim artritisom i psorijazom bila je dosljedna onoj koja je viđena kod zdravih ispitanika.

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene vršne koncentracije certolizumabpegola u plazmi postižu se između 54 i 171 sat nakon injiciranja. Bioraspoloživost certolizumabpegola (F) je oko 80% (raspon 76% do 88%) nakon supkutane primjene u odnosu na intravensku primjenu.

Distribucija

Populacijskom farmakokinetičkom analizom prividan volumen distribucije (V/F) u bolesnika s reumatoidnim artritisom procijenjen je na 8,01 l i kod farmakokinetičke analize populacije bolesnika s plak psorijazom procijenjen je na 4,71 l.

Biotransformacija i eliminacija

PEGilacija, kovalentno vezanje PEG-polimera na peptide, različitim mehanizmima odgađa eliminaciju tih spojeva iz cirkulacije, uključujući smanjenje bubrežnog klirensa, smanjenje proteolize i smanjenu imunogenost. U skladu s tim, certolizumabpegol je Fab fragment protutijela koji je, kako bi se produžilo terminalno poluvrijeme eliminacije Fab-a na vrijednost koja odgovara onoj za cijelo protutijelo, konjugiran s PEG-om. Terminalni poluvijek faze eliminacije ($t_{1/2}$) bio je oko 14 dana za sve testirane doze.

U farmakokinetičkoj analizi populacije s reumatoidnim artritisom klirens nakon subkutane primjene procijenjen je na 21,0 ml/h, uz varijabilnost između ispitanika od 30,8% (CV) te 22% varijabilnosti između ispitivanja. Kada se procjenjivala prethodnom metodom ELISA, prisutnost protutijela na certolizumabpegol uzrokovala je otprilike trostruko povećanje klirensa. U bolesnika s RA tjelesne težine od 40 kg, odnosno 120 kg, u usporedbi s osobom od 70 kg, klirens može biti 29% manji, odnosno 38% veći. Klirens nakon supkutane primjene u bolesnika s psorijazom procijenjen je na 14 ml/h, uz varijabilnost između ispitanika od 22,2% (CV).

Fab fragment uključuje proteinske dijelove te se može očekivati da će se proteolizom razgraditi u peptide i aminokiseline. Dekonjugirani PEG dio brzo se eliminira iz plazme, no nije poznato koliki se udio izluči preko bubrega.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena posebna klinička ispitivanja za ocjenu učinka oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku certolizumabpegola ili njegovog PEG dijela. Međutim, populacijska farmakokinetička analiza temeljena na ispitanicima s blagim oštećenjem funkcije bubrega nije pokazala utjecaj na klirens kreatinina. Za preporuke doziranja u bolesnika s umjereno i teško oštećenom funkcijom bubrega još nema dovoljno podataka. Očekuje se da farmakokinetika PEG dijelova certolizumabpegola ovisi o funkciji bubrega, ali ona nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Posebna klinička ispitivanja za ocjenu učinka oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku certolizumabpegola nisu provedena.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)

Posebna klinička ispitivanja u starijih bolesnika nisu provedena. Međutim, nije uočen učinak dobi tijekom populacijske farmakokinetičke analize u bolesnika s reumatoidnim artritisom među kojima je 78 ispitanika (13,2% populacije) bilo u dobi od 65 godina ili više, a najstariji ispitanik bio je u dobi od 83 godine. Nije zabilježen učinak dobi u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u odraslih bolesnika s plak psorijazom.

Spol

Nema učinka spola na farmakokinetiku certolizumabpegola. Kako se klirens smanjuje sa smanjenjem tjelesne težine, može se očekivati da sustavna izloženost certolizumabpegola u žena može općenito biti nešto veća.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Na osnovi podataka kliničkih ispitivanja faze II i III u bolesnika s reumatoidnim artritisom, populacijski odnos izloženosti i odgovora utvrđen je između prosječnih koncentracija u plazmi certolizumabpegola unutar intervala doziranja (C_{avg}) i djelotvornosti (prema definiciji bolesnika s ACR 20 odgovorom). Tipičan C_{avg} kojim se postiže polovica najveće vjerojatnosti ACR 20 odgovora (EC50) iznosio je 17 µg/ml (95% CI: 10-23 µg/ml). Slično tome, na osnovi podataka kliničkih ispitivanja faze III u bolesnika s psorijazom, populacijski odnos izloženosti i odgovora utvrđen je između koncentracija certolizumabpegola u plazmi i PASI-ja s EC90 od 11,1 µg/ml.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ključna neklinička ispitivanja sigurnosti provedena su u makaki majmuna. U štakora i majmuna, pri dozama koje su bile veće nego one primjenjivane u ljudi, histopatologija je otkrila vakuolizaciju stanica, prisutnu prvenstveno u makrofagima, u brojnim organima (limfnim čvorovima, na mjestu primjene, slezeni, nadbubrežnoj žlijezdi, maternici, cerviksu, koroidnom pleksusu u mozgu te epitelnim stanicama koroidnog pleksusa). Vjerojatno je taj nalaz posljedica staničnog unosa dijela PEG molekule. *In vitro* funkcijska ispitivanja na ljudskim vakuoliziranim makrofagima pokazala su da su sve testirane funkcije očuvane. Ispitivanja u štakora pokazala su da se > 90% jednokratno primijenjenog PEG-a eliminira unutar 3 mjeseca mokraćom, koja je i glavni put izlučivanja.

Certolizumabpegol ne reagira križno s TNF-om glodavaca. Stoga su ispitivanja reproduksijske toksičnosti provedena s homolognim reagensom koji prepoznaje TNF štakora. Vrijednost tih podataka u evaluaciji rizika u ljudi može biti ograničena. Primjenom glodavcima prilagođenog pegiliranog Fab-a na TNF α štakora (cTN3 PF) nisu zabilježene nuspojave na zdravstveno stanje majke ili plodnost ženke, embryo-fetalne te perinatalne i postnatalne reproduktivne indekse u štakora nakon produžene TNF α supresije. U mužjaka štakora zabilježena je smanjena pokretljivost spermija te trend smanjivanja njihovog broja.

Ispitivanja distribucije pokazala su da je prolaz cTN3 PF-a kroz placentu i majčino mlijeko u fetalnu i neonatalnu cirkulaciju zanemariv. Certolizumabpegol se ne veže za humani neonatalni Fc receptor (FcRn). Podaci iz *ex vivo* modela zatvorenog – kružnog prijenosa kroz placentu u ljudi pokazuje nizak ili zanemariv prijenos u fetalni odjeljak. Povrh toga, pokusi transcitoze posredovane FcRn-om u stanicama transficiranim humanim FcRn-om pokazali su zanemariv prijenos (vidjeti dio 4.6).

Neklinička ispitivanja nisu pokazala mutagene ni klastogene učinke. Ispitivanja karcinogenosti za certolizumabpegol nisu provedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev acetat
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Vidjeti i dio 6.4 za rok valjanosti vezan uz čuvanje na sobnoj temperaturi do najviše 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Napunjene štrcaljke mogu se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 10 dana, zaštićene od svjetlosti. Na kraju tog razdoblja napunjene štrcaljke **moraju se upotrijebiti ili baciti.**

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka volumena jedan ml (staklo tipa I) s klipom štrcaljke (brombutilna guma) koja sadrži 200 mg certolizumabpegola. Zaštitni poklopac na igli načinjen je od stirensko-butadienske gume koja sadrži epoksipren, derivat lateksa prirodne gume (vidjeti dio 4.4).

Pakiranje od 2 napunjene štrcaljke i 2 alkoholne vaticе.

Višestruko pakiranje koje sadrži 6 (3 pakiranja po 2) napunjenih štrcaljki i 6 (3 pakiranja po 2) alkoholnih vatica.

Višestruko pakiranje koje sadrži 10 (5 pakiranja po 2) napunjenih štrcaljki i 10 (5 pakiranja po 2) alkoholnih vatica.

Pakiranje od 2 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu i 2 alkoholne vaticе (samo za primjenu od strane zdravstvenih radnika).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opsežne upute za pripremu i primjenu lijeka Cimzia u napunjenoj štrcaljki dane su u uputi o lijeku.

Ovaj lijek je namijenjen samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 1. listopada 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16 svibnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

1. NAZIV LIJEKA

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena brizgalica sadrži 200 mg certolizumabpegola u jednom ml.

Certolizumabpegol je rekombinantni Fab fragment humaniziranog protutijela protiv faktora nekroze tumora alfa (TNF α) eksprimiran u bakteriji *Escherichia coli* i konjugiran s polietilenglikolom (PEG).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bistra do opalescentna, bezbojna do žuta otopina. pH otopine je približno 4,7.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Cimzia je, u kombinaciji s metotreksatom (MTX), indicirana za:

- liječenje umjerenog do teškog, aktivnog reumatoidnog artritisa (RA) u odraslih bolesnika, u kojih odgovor na liječenje antireumatskim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD, eng. *disease-modifying antirheumatic drugs*), uključujući MTX, nije bio zadovoljavajući. Cimzia se može primjenjivati kao monoterapija kada bolesnik ne podnosi MTX ili kad nastavak liječenja MTX-om nije prikladan;
- liječenje teškog, aktivnog i progresivnog RA u odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni MTX-om ili drugim DMARD-ovima.

Rendgenske snimke su pokazale da Cimzia, kad se primjenjuje u kombinaciji s MTX-om, usporava progresiju oštećenja zgloba i poboljšava fizičku funkciju.

Aksijalni spondiloartritis

Cimzia je indicirana za liječenje odraslih bolesnika s teškim aktivnim aksijalnim spondiloartritisom kojeg čine:

Ankilozantni spondilitis (AS) (također poznat kao radiografski aksijalni spondiloartritis)

Odrasli s teškim aktivnim ankilozantnim spondilitisom koji su imali neprimjeren odgovor na, ili ne podnose nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Aksijalni spondiloartritis bez radiografskih dokaza AS-a (također poznat kao neradiografski aksijalni spondiloartritis)

Odrasli s teškim aktivnim aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskih dokaza AS-a, ali s objektivnim znakovima upale odnosno povišenim C-reaktivnim proteinom (CRP) i /ili magnetskom rezonancijom (MR), koji su imali neprimjeren odgovor na, ili ne podnose NSAIL-e.

Psorijatični artritis

Cimzia, u kombinaciji s MTX, indicirana je za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa u odraslih u kojih je odgovor na prethodnu DMARD terapiju bio neprimjeren.

Cimzia se može primjenjivati kao monoterapija kada bolesnik ne podnosi metotreksat ili kad nastavak liječenja metotreksatom nije prikladan.

Plak psorijaza

Cimzia je indicirana za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u odraslih koji su kandidati za sistemsku terapiju.

Za detalje o terapijskim učincima, vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja u kojima je Cimzia indicirana. Bolesnicima treba dati posebnu Karticu s podsjetnicima.

Doziranje

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis, aksijalni spondiloartritis, plak psorijaza

Udarna doza

Preporučena početna doza lijeka Cimzia za odrasle bolesnike jest 400 mg (koja se daje kao 2 supkutane injekcije od po 200 mg) u 0., 2. i 4. tjednu. Kod reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa, MTX treba nastaviti uzimati tijekom liječenja lijekom Cimzia, kada je to moguće.

Doza održavanja

Reumatoidni artritis

Nakon početne doze, preporučena doza održavanja lijeka Cimzia za odrasle bolesnike s reumatoidnim artritisom je 200 mg svaka 2 tjedna. Jednom kada je klinički odgovor potvrđen, može se razmotriti alternativna doza održavanja od 400 mg svaka 4 tjedna. MTX treba nastaviti uzimati tijekom liječenja lijekom Cimzia, kada je to moguće.

Aksijalni spondiloartritis

Nakon početne doze, preporučena doza održavanja lijeka Cimzia za odrasle bolesnike s aksijalnim spondiloartritisom je 200 mg svaka 2 tjedna ili 400 mg svaka 4 tjedna. Nakon najmanje jedne godine liječenja lijekom Cimzia u bolesnika s održanom remisijom može se razmotriti primjena smanjene doze održavanja od 200 mg svaka 4 tjedna (vidjeti dio 5.1)

Psorijatični artritis

Nakon početne doze, preporučena doza održavanja lijeka Cimzia za odrasle bolesnike s psorijatičnim artritisom je 200 mg svaka 2 tjedna. Jednom kada je klinički odgovor potvrđen, može se razmotriti alternativna doza održavanja od 400 mg svaka 4 tjedna. MTX treba nastaviti uzimati tijekom liječenja lijekom Cimzia, kada je to moguće.

Prema dostupnim podacima, za gore navedene indikacije, klinički se odgovor obično postiže unutar 12 tjedana od početka liječenja. U bolesnika u kojih nema terapijske koristi unutar prvih 12 tjedana odluku o nastavku terapije treba pažljivo razmotriti.

Plak psorijaza

Nakon početne doze, doza održavanja lijeka Cimzia za odrasle bolesnike s plak psorijazom je 200 mg svaka 2 tjedna. Doza od 400 mg svaka 2 tjedna može se razmotriti u bolesnika s nedovoljnim odgovorom (vidjeti dio 5.1).

Dostupni podaci, u odraslih bolesnika s plak psorijazom, ukazuju kako se klinički odgovor obično postiže unutar 16 tjedana od početka liječenja. Treba dobro razmotriti nastavak terapije kod bolesnika koji ne pokazuju dokaz terapijske koristi u prvih 16 tjedana liječenja. Kod nekih bolesnika s početnim djelomičnim odgovorom može doći do naknadnog poboljšanja uz nastavak liječenja i nakon 16 tjedana.

Propuštena doza

Bolesnicima koji su zaboravili dozu preporučuje se da sljedeću dozu lijeka Cimzia injiciraju čim se sjete i da nastave injicirati sljedeće doze kako su upućeni.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija (< 18 godina starosti)

Sigurnost i djelotvornost lijeka Cimzia u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)

Nije potrebna prilagodba doze. U populacijskim farmakokinetičkim analizama nije uočen utjecaj dobi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Cimzia nije ispitivana u ovim populacijama bolesnika. Nije moguće dati preporuke o doziranju (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Ukupan sadržaj (1 ml) u napunjenoj brizgalici treba primijeniti samo kao supkutanu injekciju. Mjesta prikladna za aplikaciju injekcije uključuju bedro ili trbuh.

Bolesnici mogu sami injicirati lijek nakon odgovarajuće vježbe tehnike injiciranja primjenjujući napunjenu brizgalicu, ako njihov liječnik procijeni da je to prihvatljivo, i prema potrebi uz liječničko praćenje. Liječnik treba razgovarati s bolesnikom o tome koji oblik injekcija lijeka Cimzia je najprikladniji.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivna tuberkuloza ili druge teške infekcije kao što su sepsa ili oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.4).

Umjereno do teško zatajenje srca (NYHA stupnjevi III/IV) (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije

Prije, tijekom i poslije liječenja lijekom Cimzia bolesnike se mora strogo pratiti zbog znakova i simptoma infekcije uključujući tuberkulozu. Budući da eliminacija certolizumabpegola može trajati i do 5 mjeseci, praćenje treba nastaviti i tijekom tog razdoblja (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika s klinički značajnom aktivnom infekcijom, uključujući kronične ili lokalizirane infekcije, liječenje lijekom Cimzia ne smije se započeti dok infekcija nije pod kontrolom (vidjeti dio 4.3).

Bolesnike koji razviju novu infekciju tijekom liječenja lijekom Cimzia treba strogo nadzirati. Ako bolesnik razvije novu tešku infekciju, primjenu lijeka Cimzia treba prekinuti dok infekcija ne bude pod kontrolom. Liječnici moraju biti oprezni s primjenom lijeka Cimzia u bolesnika s anamnezom ponavljajuće ili oportunističke infekcije, odnosno u bolesnika čije je zdravstveno stanje predisponirajuće za pojavu infekcija, uključujući istodobnu primjenu imunosupresivnih lijekova.

U bolesnika s reumatoidnim artritisom, zbog njihove osnovne bolesti i pratećih lijekova koje uzimaju, infekcija se ne mora manifestirati tipičnim simptomima uključujući vrućicu. Stoga je rano otkrivanje

svake infekcije, a posebno ozbiljnih infekcija s atipičnom kliničkom slikom, iznimno važno kako bi se spriječilo kašnjenje u postavljanju dijagnoze i započinjanju liječenja.

Ozbiljne infekcije, uključujući sepsu i tuberkulozu (uključujući milijarni, diseminirani i ekstrapulmonarni oblik bolesti) te oportunističke infekcije (npr. histoplazmoza, nokardioza i kandidijaza) zabilježene su u bolesnika tijekom primanja lijeka Cimzia. Neki od tih slučajeva bili su s fatalnim ishodom.

Tuberkuloza

Prije započinjanja terapije lijekom Cimzia svi bolesnici moraju se testirati na aktivnu i inaktivnu (latentnu) tuberkuloznu infekciju. To ispitivanje treba uključivati detaljnu anamnezu za bolesnike s tuberkulozom u osobnoj anamnezi, s mogućim prethodnim kontaktima s bolesnicima s aktivnom tuberkulozom te onih koji su prethodno uzimali i/ili trenutno uzimaju imunosupresivnu terapiju. U svih bolesnika treba napraviti odgovarajuće testove probira kao što je tuberkulinski kožni test ili rendgenska snimka pluća (u skladu s lokalnim preporukama). Preporučuje se da se rezultati tih testova zabilježe na Karticu s podsjetnicima za bolesnike. Liječnici koji propisuju lijek podsjećaju se na mogućnost lažno negativnih rezultata tuberkulinskog kožnog testa, posebno u bolesnika koji su teško bolesni ili imunokompromitirani.

Ako se aktivna tuberkuloza dijagnosticira prije ili tijekom liječenja, terapija lijekom Cimzia se ne smije započeti i mora se odmah prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Ako se sumnja na inaktivnu (latentnu) tuberkulozu, treba se konzultirati s liječnikom koji ima iskustva u liječenju tuberkuloze. U svim situacijama koje su navedene dalje u tekstu treba oprezno procijeniti odnos koristi i rizika od terapije lijekom Cimzia.

Ako se dijagnosticira latentna tuberkuloza, mora se započeti s odgovarajućom antituberkuloznom terapijom prije nego se započne liječenje lijekom Cimzia, u skladu s lokalnim preporukama. Prije nego se započne liječenje lijekom Cimzia treba razmotriti primjenu antituberkulozne terapije u bolesnika koji u osobnoj anamnezi imaju latentnu ili aktivnu tuberkulozu te u njih nije moguće potvrditi da je provedeno odgovarajuće liječenje, odnosno u bolesnika koji imaju značajne čimbenike rizika za tuberkulozu unatoč negativnom rezultatu testa na latentnu tuberkulozu. Prije započinjanja liječenja lijekom Cimzia treba razmotriti provedbu biološkog testa za dokaz tuberkuloze ako postoji bilo kakva sumnja na latentnu tuberkuloznu infekciju, neovisno o BCG-vakcinaciji.

Unatoč prethodnom ili konkomitantnom profilaktičkom liječenju tuberkuloze, pojavili su se slučajevi aktivne tuberkuloze u bolesnika liječenih TNF-antagonistima, uključujući lijek Cimzia. Neki bolesnici koji su uspješno liječeni od aktivne tuberkuloze ponovno su razvili tuberkulozu tijekom liječenja lijekom Cimzia.

Bolesnike treba savjetovati da zatraže liječnički savjet ako se tijekom ili nakon liječenja lijekom Cimzia pojave znakovi/simptomi koji upućuju na tuberkuloznu infekciju (npr. dugotrajni kašalj, onemoćalost/gubitak tjelesne težine, blago povišena tjelesna temperatura, bezvoljnost).

Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV)

Reaktivacija hepatitisa B pojavila se u bolesnika kroničnih nositelja tog virusa (tj. pozitivni na površinski antigen) koji su primali TNF-antagoniste, uključujući certolizumabpegol. Neki slučajevi imali su fatalni ishod.

Prije početka liječenja lijekom Cimzia bolesnike treba testirati na HBV infekciju. Za bolesnike koji su pozitivni na HBV infekciju preporučuje se konzultacija s liječnikom specijalistom koji ima iskustva u liječenju hepatitisa B.

U nositelja HBV-a koji trebaju liječenje lijekom Cimzia treba strogo pratiti pojavu znakova i simptoma aktivne HBV infekcije tijekom terapije i nekoliko mjeseci nakon završetka terapije. Nisu dostupni odgovarajući podaci o liječenju bolesnika koji su nositelji HBV-a, a koji uz terapiju TNF-antagonistima kombiniraju antivirusnu terapiju kako bi se spriječila reaktivacija HBV-a. U

bolesnika u kojih je nastupila reaktivacija HBV-a, primjenu lijeka Cimzia treba odmah prekinuti i započeti učinkovito antivirusna terapija uz odgovarajuće potporno liječenje.

Maligne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Potencijalna uloga terapije TNF-antagonistima u razvoju malignih bolesti nije poznata. Potreban je oprez kad se razmatra terapija TNF-antagonistima u bolesnika koji u anamnezi imaju malignu bolest ili kada se razmatra nastavak liječenja u bolesnika u kojih se maligna bolest javila tijekom liječenja.

Prema dosadašnjim spoznajama ne može se isključiti mogući rizik za razvoj limfoma, leukemije ili drugih malignih bolesti u bolesnika koji su liječeni TNF-antagonistima.

U kliničkim ispitivanjima s lijekom Cimzia i drugim TNF-antagonistima zabilježeno je više slučajeva limfoma i drugih malignih bolesti među bolesnicima koji su primali TNF-antagoniste nego u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.8). U postmarketinškom razdoblju među bolesnicima koji su liječeni TNF-antagonistima zabilježeni su slučajevi leukemije. U bolesnika s reumatoidnim artritisom, u kojih je upalna bolest dugotrajna i visoko aktivna, postoji povećani rizik za razvoj limfoma i leukemije, što otežava procjenu rizika.

Nisu provedena ispitivanja koja uključuju bolesnike s malignom bolesti u anamnezi ili bolesnike u kojih se razvila maligna bolest tijekom primjene lijeka Cimzia te su nastavili liječenje.

Rak kože

U bolesnika liječenih TNF-antagonistima uključujući certolizumabpegol prijavljeni su melanom i karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se periodički pregled kože, osobito za bolesnike s rizičnim faktorima za rak kože.

Pedijatrijske maligne bolesti

U postmarketinškom razdoblju zabilježena je pojava malignih bolesti, neke s fatalnim ishodom, u djece, adolescenata i mladih odraslih (do 22 godine starosti) koji su liječeni TNF-antagonistima (terapija je započeta u dobi ≤ 18 godina starosti). Otprilike polovica slučajeva bili su limfomi. Ostali slučajevi bile su različite maligne bolesti, a uključivale su rijetke maligne bolesti obično povezane s imunosupresijom. Ne može se isključiti rizik razvoja maligne bolesti u djece i adolescenata liječenih TNF-antagonistima.

Prijavljeni su postmarketinški slučajevi hepatospleničkog limfoma T-stanica (HSTCL) u bolesnika liječenih s TNF-antagonistima. Ovaj rijetki tip limfoma T-stanica ima vrlo agresivan tijek bolesti i često je fatalan. Većina prijavljenih slučajeva javila se u adolescenata i mladih odraslih ljudi s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom. Gotovo su svi bolesnici istodobno liječeni imunosupresivima azatioprinom i/ili 6-merkaptopurinom i TNF-antagonistom nakon ili prije dijagnoze. Ne može se isključiti rizik razvoja hepatospleničkog limfoma T-stanica u bolesnika liječenih lijekom Cimzia.

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

U eksploratornom kliničkom ispitivanju koje je vrednovalo primjenu drugog TNF-antagonista, infliksimaba, u bolesnika s umjerenom do teškom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) zabilježeno je više malignih bolesti, većinom pluća ili glave i vrata, u bolesnika koji su liječeni infliksimabom u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika. Svi su bolesnici prije bili teški pušači. Stoga je potreban oprez kod primjene bilo kojeg TNF-antagonista u bolesnika s KOPB-om kao i u bolesnika s povećanim rizikom za razvoj maligne bolesti zbog teškog pušenja.

Kongestivno zatajenje srca

Cimzia je kontraindicirana kod umjerenog do teškog zatajenja srca (vidjeti dio 4.3). U kliničkom ispitivanju s drugim TNF-antagonistom zabilježeno je pogoršanje kongestivnog zatajenja srca te povećana smrtnost zbog kongestivnog zatajenja srca. Slučajevi kongestivnog zatajenja srca također su zabilježeni i u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primali lijek Cimzia. Lijek Cimzia treba s oprezom primjenjivati u bolesnika s blagim zatajenjem srca (NYHA stupanj I/II). Liječenje lijekom

Cimzia mora se odmah prekinuti u bolesnika koji razviju nove simptome ili im se pogoršaju simptomi kongestivnog zatajenja srca.

Hematološke reakcije

Tijekom primjene TNF-antagonista rijetko su zabilježeni slučajevi pancitopenije, uključujući aplastičnu anemiju. Tijekom liječenja lijekom Cimzia zabilježene su nuspojave hematološkog sustava, uključujući klinički značajnu citopeniju (kao što su leukopenija, pancitopenija, trombocitopenija) (vidjeti dio 4.8). Sve bolesnike treba savjetovati da potraže hitnu liječničku pomoć ako tijekom liječenja lijekom Cimzia razviju znakove i simptome koji upućuju na poremećaj krvne slike ili infekciju (npr. dugotrajnu vrućicu, sklonost modricama, krvarenje, bljedilo). U bolesnika u kojih su potvrđene značajne hematološke abnormalnosti treba razmisliti o prekidu terapije lijekom Cimzia.

Neurološki događaji

Primjena TNF-antagonista povezana je s rijetkim slučajevima pojave novih ili egzacerbacije postojećih kliničkih simptoma i/ili radiografskih dokaza demijelinizirajuće bolesti, uključujući multiplu sklerozu. Prije početka terapije lijekom Cimzia u bolesnika s postojećim ili nedavnim nastankom demijelinizirajućih poremećaja treba pažljivo procijeniti koristi i rizike liječenja TNF-antagonistima. U bolesnika liječenih lijekom Cimzia zabilježeni su rijetki slučajevi neuroloških poremećaja, uključujući napadaje, neuritis i perifernu neuropatiju.

Preosjetljivost

Tijekom primjene lijeka Cimzia rijetko su zabilježene teške reakcije preosjetljivosti. Neke od tih reakcija su se pojavile nakon prve primjene lijeka Cimzia. Ako se pojave teške reakcije, primjenu lijeka Cimzia treba odmah prekinuti i započeti odgovarajuću terapiju.

Nema dovoljno podataka o primjeni lijeka Cimzia u bolesnika u kojih se prethodno javila teška reakcija preosjetljivosti na primjenu nekog drugog TNF-antagonista; u tih bolesnika potreban je oprez.

Osjetljivost na lateks

Zaštitni poklopac na igli unutar uklonjivog zatvarača napunjene brizgalice Cimzia sadrži derivat lateksa prirodne gume (vidjeti dio 6.5). Kontakt s lateksom prirodne gume može izazvati teške alergijske reakcije u osoba koje su osjetljive na lateks. Do sada nije otkriven antigenski protein lateksa u uklonjivom zaštitnom poklopcu na igli napunjene brizgalice Cimzia. Međutim, u osoba osjetljivih na lateks ne može se potpuno isključiti potencijalni rizik od reakcija preosjetljivosti.

Imunosupresija

Budući da faktor nekroze tumora (TNF) posreduje u upali i modulira stanične imunološke odgovore, postoji mogućnost da TNF-antagonisti, uključujući i lijek Cimzia, uzrokuju imunosupresiju, djelujući na obranu domaćina protiv infekcija i malignih bolesti.

Autoimunost

Liječenje lijekom Cimzia može dovesti do stvaranja antinuklearnih protutijela (ANA) te, manje često, do razvoja sindroma nalik lupusu (vidjeti dio 4.8). Nije poznat utjecaj dugotrajnog liječenja lijekom Cimzia na razvoj autoimunih bolesti. Ako se u bolesnika tijekom liječenja lijekom Cimzia pojave simptomi koji ukazuju na sindrom nalik lupusu, liječenje se mora prekinuti. Cimzia nije posebno ispitivana u populaciji s lupusom (vidjeti dio 4.8).

Cijepljenja

Bolesnici liječeni lijekom Cimzia mogu se cijepiti, ali ne živim cjepivima. U bolesnika koji primaju lijek Cimzia nema podataka o odgovoru na cijepljenje živim cjepivima niti o sekundarnom prijenosu infekcije nakon primjene živog cjepiva. Živa cjepiva ne smiju se primjenjivati istodobno s lijekom Cimzia.

U placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju bolesnika s reumatoidnim artritismom uočen je sličan odgovor protutijela pri liječenju lijekom Cimzia i primanju placeba, kada su istodobno s lijekom Cimzia primijenjeni polisaharidno cjepivo protiv pneumokoka i cjepivo protiv gripe. Bolesnici koji su

Istodobno primali lijek Cimzia i metotreksat imali su smanjeni humoralni odgovor u usporedbi s bolesnicima koji su primali samo lijek Cimzia. Klinički značaj toga nije poznat.

Istodobna primjena s drugim biološkim lijekovima

Zabilježene su teške infekcije i neutropenija u kliničkim ispitivanjima s istodobnom primjenom anakinre (antagonist interleukina-1) ili abatacepta (CD28 modulator) i drugog TNF-antagonista, etanercepta, bez dodatne koristi u odnosu na liječenje samo TNF-antagonistom. Zbog prirode neželjenih događaja koji su uočeni tijekom primjene kombinacije nekog TNF-antagonista i abatacepta ili anakinre, slične toksične učinke može uzrokovati i kombinacija anakinre ili abatacepta i drugih TNF-antagonista. Stoga se primjena certolizumabpegola u kombinaciji s anakinrom ili abataceptom ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Kirurški zahvat

Podaci o sigurnosti primjene lijeka Cimzia u bolesnika koji moraju na kirurški zahvat ograničeni su. Kad se planira kirurški zahvat, treba uzeti u obzir da je poluvijek certolizumabpegola 14 dana. Bolesnika koji mora na zahvat tijekom liječenja lijekom Cimzia treba strogo pratiti zbog mogućnosti pojave infekcija te poduzeti odgovarajuće mjere.

Test za određivanje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV)

U bolesnika koji se liječe lijekom Cimzia uočena je interferencija s određenim testovima koagulacije. Cimzia može uzrokovati lažno povišene rezultate APTV testa u bolesnika bez poremećaja koagulacije. Taj učinak je uočen kod PTV-Lupus Antikoagulant (LA) testa i STA-PTT (engl. *Standard Target Activated Partial Thromboplastin time*) automatiziranih testova Diagnostice Stago, te tekućih HemosIL APTV-SP i liofiliziranih HemosIL silicijskih testova Instrumentation Laboratoriesa. Drugi APTV testovi također mogu biti promijenjeni. Nema dokaza da terapija lijekom Cimzia ima utjecaja na koagulaciju *in vivo*. Nakon što bolesnici prime lijek Cimzia, treba s oprezom tumačiti abnormalne rezultate koagulacije. Nije uočena interferencija s testovima za određivanje trombinskog vremena (TV) i protrombinskog vremena (PV).

Stariji bolesnici

Iako je iskustvo ograničeno, u kliničkim je ispitivanjima incidencija infekcija u ispitanika u dobi ≥ 65 godina starosti bila naizgled veća nego u mlađih ispitanika. Pri liječenju starijih bolesnika potreban je oprez, a osobito pozornost treba obratiti na pojavu infekcija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno liječenje s metotreksatom, kortikosteroidima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) i analgeticima nije pokazalo nikakav utjecaj na farmakokinetiku certolizumabpegola na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza.

Kombinacija certolizumabpegola s anakinrom ili abataceptom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena lijeka Cimzia i metotreksata nije imala značajnog učinka na farmakokinetiku metotreksata. Usporedba ispitivanja pokazala je da farmakokinetika certolizumabpegola odgovara onoj koja je prethodno opažena u zdravih ispitanika.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Potrebno je razmotriti primjenu odgovarajuće kontracepcije za žene reproduktivne dobi. Za žene koje planiraju trudnoću, potrebno je razmotriti kontinuiranu kontracepciju tijekom 5 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Cimzia zbog brzine njezine eliminacije (vidjeti dio 5.2), ali potrebno je također uzeti u obzir potrebu za liječenjem žene (vidjeti u nastavku).

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci u više od 500 trudnica izloženih lijeku Cimzia s poznatim ishodima trudnoće, koji su uključivali više od 400 trudnoća izloženih tijekom prvog trimestra, ne ukazuju na

malformacijski učinak lijeka Cimzia. Međutim, dostupno kliničko iskustvo je previše ograničeno da bi se, uz razumnu pouzdanost, moglo zaključiti da nema povećanog rizika povezanog s primjenom lijeka Cimzia tijekom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama u kojima su korišteni anti-TNF α štakora nisu pokazala dokaze smanjene plodnosti ili štetan utjecaj na plod. Međutim, ti podaci ne zadovoljavaju procjenu moguće reproduktivne toksičnosti u ljudi (vidjeti dio 5.3). Zbog inhibicije TNF α Cimzia primijenjena tijekom trudnoće može utjecati na imunološki odgovor novorođenčeta.

Cimzia se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je to klinički potrebno.

Neklinička ispitivanja pokazala su nisku ili zanemaruivu razinu prijenosa homolognog Fab fragmenta certolizumabpegola (ne Fc regije) kroz placentu (vidjeti dio 5.3).

U kliničkom ispitivanju 16 žena je bilo liječeno certolizumabpegolom (200 mg svaka 2 tjedna ili 400 mg svaka 4 tjedna) tijekom trudnoće. Koncentracije certolizumabpegola u plazmi izmjerene u 14 novorođenčadi pri rođenju bile su ispod granice kvantifikacije u 13 uzoraka, jedna je iznosila 0,042 μ g/ml uz omjer koncentracije u plazmi dojenčadi/majke pri rođenju od 0,09 %. U 4. tjednu i 8. tjednu koncentracije u plazmi kod sve dojenčadi bile su ispod granice kvantifikacije. Klinička značajnost niskih razina certolizumabpegola za dojenčad nije poznata. Preporučuje se pričekati najmanje 5 mjeseci nakon posljednje primjene lijeka Cimzia kod majke tijekom trudnoće prije primjene živih ili živih atenuiranih cjepiva (npr. cjepivo BCG), osim ako korist cjepiva jasno ne premašuje teoretski rizik za primjenu živih ili živih atenuiranih cjepiva u dojenčadi.

Dojenje

U kliničkom ispitivanju u 17 dojilja liječenih lijekom Cimzia uočen je minimalan prijenos certolizumabpegola iz plazme u majčino mlijeko. Postotak doze certolizumabpegola kod majke koji dospijeva u dojenče tijekom razdoblja od 24 sata bio je procijenjen na 0,04% do 0,30%. Povrh toga, budući da je certolizumabpegol protein koji se razgrađuje u probavnom sustavu nakon primjene kroz usta, očekuje se da će apsolutna bioraspoloživost biti vrlo niska u dojene djece.

Posljedično, Cimzia se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

U mužjaka glodavaca uočeni su učinci na pokretljivost spermija i trend smanjivanja broja spermija, no bez očiglednog utjecaja na plodnost (vidjeti dio 5.3).

U kliničkom ispitivanju koje je ocjenjivalo učinak certolizumabpegola na parametre kakvoće sjemena, 20 zdravih muških ispitanika je randomizirano za primanje jednokratne supkutane doze 400 mg certolizumabpegola ili placeba. Tijekom 14-tjednog praćenja, u usporedbi s placebom, nisu primijećeni učinci liječenja certolizumabpegolom na parametre kakvoće sjemena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cimzia može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka Cimzia može se javiti omaglica (uključujući vrtoglavicu, poremećaj vida i umor) (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Reumatoidni artritis

Cimzia je ispitivana u 4049 bolesnika s reumatoidnim artritismom u kontroliranim i otvorenim ispitivanjima u trajanju do 92 mjeseca.

U placebom kontroliranim ispitivanjima trajanje izloženosti bolesnika u skupini koja je primala lijek Cimzia bilo je otprilike 4 puta duže u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Ova razlika u

izloženosti primarno je posljedica veće vjerojatnosti da bolesnici u placebo skupini ranije prekinu liječenje. U ispitivanjima RA-I i RA-II dodatno je bilo zadano da se bolesnicima koji ne reagiraju na liječenje ono prekine u 16. tjednu, a većina tih bolesnika bila je u placebo skupini.

Udio bolesnika kojima je liječenje prekinuto zbog neželjenih događaja tijekom kontroliranih ispitivanja bio je 4,4% u skupini koja je liječena lijekom Cimzia i 2,7% u skupini koja je primala placebo.

Prema klasifikaciji nuspojava prema organskim sustavima najčešće nuspojave bile su infekcije i infestacije; opisane u 14,4% bolesnika koji su primali lijek Cimzia, odnosno 8,0% bolesnika na placebo, opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene u 8,8% bolesnika koji su primali lijek Cimzia te 7,4% bolesnika na placebo, te poremećaji kože i potkožnog tkiva u 7,0% bolesnika koji su primali lijek Cimzia i 2,4% bolesnika na placebo.

Aksijalni spondiloartritis

Cimzia je najprije ispitivana u 325 bolesnika s aktivnim aksijalnim spondiloartritisom (uključujući ankilozantni spondilitis i neradiografski aksijalni spondiloartritis) u kliničkom ispitivanju AS001 u trajanju do 4 godine, koje je uključivalo 24-tjednu placebo kontroliranu fazu iza koje je slijedilo 24-tjedno razdoblje primjene zaslijepljene doze i 156-tjedno razdoblje otvorenog liječenja. Cimzia je zatim ispitivana u 317 bolesnika s neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom u placebo kontroliranom ispitivanju tijekom 52 tjedna (AS0006). Cimzia je također ispitivana u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom (uključujući ankilozantni spondilitis i neradiografski aksijalni spondiloartritis) u kliničkom ispitivanju u trajanju do 96 tjedana, koje je uključivalo početnu fazu (*run-in*) s otvorenim liječenjem u trajanju od 48 tjedana (N = 736), a zatim placebo kontroliranu fazu u trajanju od 48 tjedana (N = 313) za bolesnike s održanom remisijom (C-OPTIMISE). Cimzia je također ispitivana u 96-tjednom otvorenom ispitivanju na 89 bolesnika s axSpA s anamnezom dokumentiranog razbuktavanja prednjeg uveitisa. U sva četiri ispitivanja, sigurnosni profil za ove bolesnike bio je u skladu sa sigurnosnim profilom za reumatoidni artritis i prethodnim iskustvom s lijekom Cimzia.

Psorijatični artritis

Cimzia je ispitivana u 409 bolesnika s psorijatičnim artritisom u kliničkom ispitivanju PsA001 u trajanju do 4 godine, koje je uključivalo 24-tjednu placebo kontroliranu fazu iza koje je slijedilo 24-tjedno razdoblje primjene zaslijepljene doze i 168-tjedno razdoblje otvorenog liječenja. Sigurnosni profil za bolesnike s psorijatičnim artritisom liječenih lijekom Cimzia bio je u skladu sa sigurnosnim profilom za reumatoidni artritis i prethodnim iskustvom s lijekom Cimzia.

Plak psorijaza

Cimzia se ispitivala na 1112 bolesnika s psorijazom, u kontroliranim i otvorenim ispitivanjima u trajanju do 3 godine. U programu faze III, nakon razdoblja početka liječenja i razdoblja održavanja slijedilo je 96-tjedno razdoblje otvorenog liječenja (vidjeti dio 5.1). Dugoročni sigurnosni profil lijeka Cimzia u dozi od 400 mg svaka 2 tjedna i lijeka Cimzia u dozi od 200 mg svaka 2 tjedna u pravilu je bio sličan i u skladu s dosadašnjim iskustvom s lijekom Cimzia.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima do 16. tjedna, omjer bolesnika s ozbiljnim štetnim događajima bio je 3,5% za lijek Cimzia, a 3,7% za placebo.

Udio bolesnika kojima je liječenje prekinuto zbog štetnih događaja tijekom kontroliranih ispitivanja bio je 1,5% u skupini koja je liječena lijekom Cimzia i 1,4% u skupini koja je primala placebo.

Prema klasifikaciji nuspojava prema organskim sustavima najčešće nuspojave prijavljene do 16. tjedna bile su infekcije i infestacije, prijavljene u 6,1% bolesnika koji su primali lijek Cimzia odnosno 7% bolesnika na placebo, opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene u 4,1% bolesnika koji su primali lijek Cimzia te 2,3% bolesnika na placebo, te poremećaji kože i potkožnog tkiva u 3,5% bolesnika koji su primali lijek Cimzia i 2,8% bolesnika na placebo.

Tabeliran popis nuspojava

Nuspojave koje se primarno temelje na iskustvu iz placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja i slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet za koje je povezanost s primjenom lijeka Cimzia ocijenjena najmanje kao moguća, navedene su u Tablici 1 u nastavku prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava. Kategorije učestalosti definirane su kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom prema smanjenju ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave u kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom praćenju

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	često	bakterijske infekcije (uključujući apsces), virusne infekcije (uključujući herpes zoster, papilomavirus, influencu)
	manje često	sepsa (uključujući multiorgansko zatajenje, septički šok), tuberkuloza (uključujući milijarni, diseminirani i ekstrapulmonarni oblik bolesti), gljivične infekcije (uključujući oportunističke)
Dobročudne, zloćudne i nespacificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	manje često	maligne bolesti krvi i limfnog sustava (uključujući limfom i leukemiju), tumori solidnih organa, nemelanomski kožni tumori, prekancerozne lezije (uključujući oralnu leukoplakiju, melanocitni madež), dobroćudni tumori i ciste (uključujući kožni papilom)
	rijetko	gastrointestinalni tumori, melanom
	nepoznato	karcinom Merkelovih stanica*, Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	eozinofilni poremećaji, leukopenija (uključujući neutropeniju, limfopeniju)
	manje često	anemija, limfadenopatija, trombocitopenija, trombocitoza
	rijetko	pancitopenija, splenomegalija, eritrocitoza, abnormalnosti morfologije bijelih krvnih stanica
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	vaskulitisi, lupus eritematosus, preosjetljivost na lijek (uključujući anafilaktički šok), alergijske reakcije, pozitivna auto-protutijela
	rijetko	angioneurotski edem, sarkoidoza, serumska bolest, panikulitis (uključujući nodozni eritem), pogoršanje simptoma dermatomiozitisa**
Endokrini poremećaji	rijetko	poremećaji u radu štitnjače
Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često	neravnoteža elektrolita, dislipidemija, poremećaji apetita, promjene tjelesne težine
	rijetko	hemosideroza
Psihijatrijski poremećaji	manje često	anksioznost i poremećaji raspoloženja (uključujući pripadajuće simptome)
	rijetko	pokušaj samoubojstva, delirij, duševni poremećaji
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolje (uključujući migrenu), poremećaji osjeta
	manje često	periferne neuropatije, omaglica, tremor
	rijetko	konvulzije, upala kranijalnog živca, poremećaj koordinacije ili ravnoteže
	nepoznato	multipla skleroza*, Guillain-Barréov sindrom*
Poremećaji oka	manje često	poremećaji vida (uključujući slabljenje vida), upala oka i očnog kapka, poremećaji suzenja
Poremećaji uha i labirinta	manje često	tinitus, vrtoglavica

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Srčani poremećaji	manje često	kardiomiopatije (uključujući zatajenje srca), ishemijski poremećaji koronarnih arterija, aritmije (uključujući fibrilaciju atrija), palpitacije
	rijetko	perikarditis, atrioventrikularni blok
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija
	manje često	hemoragija ili krvarenje (na različitim mjestima), hiperkoagulacija (uključujući tromboflebitis, plućnu emboliju), sinkopa, edem (uključujući periferni i edem lica), ekhimoze (uključujući hematoma, petehije)
	rijetko	cerebrovaskularni infarkt, arterioskleroza, Raynaudov fenomen, livedo reticularis, teleangiectazija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	manje često	astma i s njom povezani simptomi, pleuralni izljev i prateći simptomi, kongestija i upala dišnih puteva, kašalj
	rijetko	intersticijska upala pluća, pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina
	manje često	ascites, gastrointestinalne ulceracije i perforacije, upala gastrointestinalnog trakta (na različitim mjestima), stomatitis, dispepsija, distenzija abdomena, suha usta i ždrijelo
	rijetko	odinofagija, povećani motilitet
Poremećaji jetre i žuči	često	hepatitis (uključujući povećane razine jetrenih enzima)
	manje često	poremećaji jetre (uključujući cirozu), kolestaza, povećane razine bilirubina u krvi
	rijetko	kolelitijaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
	manje često	alopecija, nova pojava ili pogoršanje psorijaze (uključujući pustularnu psorijazu dlanova i stopala) i s njom povezana stanja, dermatitis i ekcem, poremećaj žlijezda znojnice, kožni vried, fotoosjetljivost, akne, promjene boje kože, suha koža, poremećaji noktiju i ležišta nokta
	rijetko	eksfolijacija i deskvamacija kože, bulozne promjene kože, poremećaji strukture dlaka, Stevens-Johnsonov sindrom**, multififormni eritem**, lihenoidne reakcije
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	poremećaji mišića, povećanje razine kreatin fosfokinaze u krvi
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	oštećenje funkcije bubrega, krv u mokraći, poremećaji mokraćnog mjehura i uretre
	rijetko	nefropatija (uključujući nefritis)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	poremećaji menstrualnog ciklusa i krvarenja iz maternice (uključujući amenoreju), poremećaji dojki
	rijetko	spolna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	pireksija, bol (na različitim mjestima), astenija, pruritus (na različitim mjestima), reakcije na mjestu primjene
	manje često	zimica, bolest nalik influenci, poremećen osjet temperature, noćno znojenje, navale crvenila
	rijetko	fistula (na različitim mjestima)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Pretrage	manje često	povišene razine alkalne fosfataze u krvi, produženo vrijeme koagulacije
	rijetko	povećane razine urične kiseline u krvi
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	manje često	ozljede na koži, usporeno zacjeljivanje

*Ti su događaji povezani sa skupinom TNF-antagonista, no njihova incidencija s certolizumabpegolom nije poznata.

**Ti su događaji povezani sa skupinom TNF-antagonista.

Tijekom liječenja lijekom Cimzia u drugim indikacijama manje često zabilježene su i sljedeće nuspojave: gastrointestinalna stenoza i opstrukcije, pogoršanje općeg fizičkog zdravlja, spontani pobačaj i azoospermija.

Opis izdvojenih nuspojava

Infekcije

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa stopa incidencije novih slučajeva infekcija među bolesnicima liječenih lijekom Cimzia bila je 1,03 bolesnik/godina, odnosno u skupini koja je primala placebo skupini 0,92 bolesnik/godina. Infekcije su se primarno sastojale od infekcija gornjih dijelova dišnog sustava, infekcija mokraćnih puteva, infekcija donjeg dijela dišnog sustava i infekcija herpes virusom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima ispitivanjima ispitivanjima reumatoidnog artritisa bilo je više novih slučajeva ozbiljnih infekcija u skupini liječenoj lijekom Cimzia (0,07 na bolesnik-godinu; sve doze) u usporedbi s placebom (0,02 na bolesnik-godinu). Najčešće ozbiljne infekcije uključivale su upalu pluća i tuberkulozne infekcije. Ozbiljne infekcije također su uključivale invazivne oportunističke infekcije (npr. pneumocistozu, gljivični ezofagitis, nokardiozu i diseminirani oblik herpes zoster infekcije). Nema dokaza o povećanom riziku od infekcija zbog produljene izloženosti liječenju (vidjeti dio 4.4).

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima psorijaze stopa incidencije novih slučajeva infekcija među svim bolesnicima liječenih lijekom Cimzia bila je 1,37 po bolesnik-godini, odnosno u skupini koja je primala placebo 1,59 po bolesnik-godini. Infekcije su se primarno sastojale od infekcija gornjih dijelova dišnog sustava i virusnih infekcija (uključujući herpes infekcije). Incidencija ozbiljnih infekcija bila je 0,02 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih lijekom Cimzia. U bolesnika liječenih placebom nisu opisane ozbiljne infekcije. Nema dokaza o povećanom riziku od infekcija zbog produljene izloženosti liječenju.

Maligne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Izostavljajući nemelanomske kožne tumore, tijekom kliničkih ispitivanja s lijekom Cimzia u bolesnika s RA-om, u kojima je liječeno ukupno 4049 bolesnika, što znači 9277 bolesnik-godina, zabilježen je 121 slučaj malignih bolesti, uključujući 5 slučajeva limfoma. Stopa incidencije slučajeva limfoma u kliničkim ispitivanjima s lijekom Cimzia u bolesnika s reumatoidnim artritisom bila je 0,05 na 100 bolesnik-godina, a stopa incidencije melanoma 0,08 na 100 bolesnik-godina (vidjeti dio 4.4). U fazi III kliničkog ispitivanja psorijatičnog artritisa također je zabilježen jedan slučaj limfoma.

Izostavljajući nemelanomske kožne tumore, 11 slučajeva malignih bolesti, uključujući 1 slučaj limfoma, zabilježeno je tijekom kliničkih ispitivanja lijeka Cimzia za liječenje psorijaze, tijekom kojih je liječeno ukupno 1112 bolesnika, što znači 2300 bolesnik-godina.

Autoimunost

U ključnim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, tijekom liječenja lijekom Cimzia 16,7% ispitanika koji su na početku liječenja bili ANA negativni razvili su pozitivni ANA titar, u usporedbi s 12% ispitanika u placebo skupini. Od ispitanika koji su na početku bili negativni na anti-dsDNA protutijela 2,2% je razvilo pozitivni titar anti-dsDNA protutijela u skupini koja je liječena lijekom Cimzia, u odnosu na 1,0% ispitanika u placebo skupini. U oba placebom kontrolirana klinička ispitivanja i u otvorenim kliničkim praćenjima bolesnika s reumatoidnim artritisom rijetko su zabilježeni slučajevi sindroma nalik lupusu. Bilo je rijetkih izvješća o drugim stanjima koja su posredovana imunim mehanizmima; uzročna povezanost s lijekom Cimzia nije nađena. Utjecaj dugotrajnog liječenja lijekom Cimzia na razvoj autoimune bolesti nije poznat.

Reakcije na mjestu primjene

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa 5,8% bolesnika liječenih lijekom Cimzia razvilo je reakciju na mjestu primjene kao što su eritem, svrbež, hematoma, bol, oticanje ili modrice u usporedbi sa 4,8% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Bol na mjestu primjene zabilježena je u 1,5% bolesnika liječenih lijekom Cimzia, bez slučajeva koji su doveli do prekida liječenja.

Povećanje razine kreatin fosfokinaze

Učestalost povećanja razine kreatin fosfokinaze (CPK) općenito je bila veća u bolesnika s axSpA u usporedbi s populacijom s RA. Učestalost je bila povećana u bolesnika koji su primali placebo (2,8% naspram 0,4% u populaciji s axSpA odnosno RA) kao i u bolesnika liječenih lijekom Cimzia (4,7% naspram 0,8% u populaciji s axSpA odnosno RA). Povećanja razine CPK u ispitivanju axSpA su bila uglavnom blaga do umjerena, prolazne prirode i nepoznate kliničke značajnosti bez slučajeva koji bi doveli do prekida primjene.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja nije uočena toksičnost koja bi ograničavala dozu. Višestruke doze primjenjivane su supkutano do najviše 800 mg, odnosno intravenski do najviše 20 mg/kg. U slučajevima predoziranja preporučuje se strogo nadzirati bolesnike zbog mogućnosti nuspojava ili neželjenog događaja, te odmah započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, inhibitori faktora nekroze tumora - alfa (TNF α), ATK oznaka: L04AB05

Mehanizam djelovanja

Cimzia ima visok afinitet za ljudski TNF α za koji se veže s disocijacijskom konstantom (KD) od 90 pM. TNF α je glavni proupalni citokin koji ima središnju ulogu u upalnim procesima. Cimzia selektivno neutralizira TNF α (IC₉₀ za inhibiciju ljudskog TNF α u *in vitro* citotoksičnom testu sa stanicama mišjeg fibrosarkoma L929 je 4 ng/ml), ali ne neutralizira limfotoksin α (TNF β).

Pokazalo se da Cimzia, ovisno o dozi, neutralizira membranski vezan i topljiv oblik ljudskog TNF α . Inkubacija monocita s lijekom Cimzia dovodi do inhibicije, ovisnoj o dozi, lipopolisaharidom (LPS) induciranog TNF α te stvaranja IL1 β u ljudskim monocitima.

Cimzia ne sadrži dio, kristalizirajući fragment (Fc) koji je normalno prisutan u cijelom protutijelu te stoga ne može vezati komplement ili uzrokovati staničnu citotoksičnost *in vitro* ovisnu o protutijelima. Ne inducira *in vitro* apoptozu ljudskih monocita ili limfocita iz periferne krvi, odnosno degranulaciju neutrofila.

Klinička djelotvornost

Reumatoidni artritis

Djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia ocjenjivana je u 2 randomizirana, placebo kontrolirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja RA-I (RAPID 1) i RA-II (RAPID 2), koja su uključila bolesnike u dobi ≥ 18 godina s dijagnozom aktivnog reumatoidnog artritisa postavljenoj prema kriterijima Američkog udruženja reumatologa (ACR, eng. *American College of Rheumatology*). Prije početka liječenja svaki bolesnik imao je ≥ 9 otečenih i bolnih zglobova te aktivni RA ukupnog trajanja od najmanje 6 mjeseci. Cimzia je u oba ispitivanja primjenjivana supkutano u kombinaciji s oralnim MTX najmanje 6 mjeseci u stabilnim dozama od najmanje 10 mg tjedno kroz 2 mjeseca. Nema iskustva s lijekom Cimzia u kombinaciji s nekim drugim DMARD-om, osim MTX-om.

Djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia se ocjenjivala u odraslih bolesnika s aktivnim RA koji prethodno nisu bili liječeni DMARD-ovima u randomiziranom, placebo kontroliranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju (C-EARLY). U C-EARLY ispitivanju sudjelovali su bolesnici u dobi ≥ 18 godina s ≥ 4 otečena i bolna zglobova i dijagnosticiranim umjerenim do teškim i progresivnim RA unutar 1 godine (prema ACR/EULAR - Europska liga protiv reumatizma eng. *European League Against Rheumatism* kriterijima za klasifikaciju iz 2010. godine). U bolesnika je, na početku ispitivanja, srednje vrijeme proteklo od postavljanja dijagnoze iznosilo 2,9 mjeseci i oni prethodno nisu bili liječeni DMARD-ovima (uključujući MTX). MTX je uveden u obje skupine (Cimzia i placebo) od 0. tjedna (10 mg/tjedan), titriran do najviše podnošljive doze do 8. tjedna (dozvoljeno min. 15 mg/tjedan, max. 25 mg/tjedan) i održavan dalje tijekom ispitivanja (prosječna doza MTX-a nakon 8. tjedna je bila 22,3 mg/tjedan za placebo skupinu, odnosno 21,1 mg/tjedan za Cimzia skupinu).

Tablica 2 Opis kliničkog ispitivanja

Broj ispitivanja	Broj bolesnika	Aktivni režim doziranja	Ciljevi ispitivanja
RA-I (52 tjedna)	982	400 mg (tjedan 0,2,4) s MTX-om 200 mg ili 400 mg svaka 2 tjedna s MTX-om	Ocijeniti uspjeh liječenja znakova i simptoma bolesti te inhibicije strukturalnih oštećenja. Dodatne primarne mjere ishoda: ACR 20 u 24. tjednu i promjena mTSS-a u odnosu na početno stanje u 52. tjednu
RA-II (24 tjedna)	619	400 mg (tjedan 0,2,4) s MTX-om 200 mg ili 400 mg svaka 2 tjedna s MTX-om	Ocijeniti uspjeh liječenja znakova i simptoma bolesti te inhibicije strukturalnih oštećenja. Primarna mjera ishoda: ACR 20 u 24. tjednu.
C-EARLY (do 52 tjedna)	879	400 mg (tjedan 0,2,4) s MTX-om 200 mg svaka 2 tjedna s MTX-om	Ocijeniti uspjeh liječenja znakova i simptoma bolesti te inhibicije strukturalnih oštećenja u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni DMARD-ovima. Primarna mjera ishoda: udio ispitanika u održanoj remisiji* u 52. tjednu.

mTSS: modificirani ukupni rezultat po Sharpu

*Održana remisija u 52. tjednu je definirana kao DAS28[ESR] $< 2,6$ i u 40. tjednu i u 52. tjednu.

Znakovi i simptomi

Rezultati kliničkih ispitivanja RA-I i RA-II prikazani su u Tablici 3. Statistički značajno veći odgovori ACR 20 i ACR 50 postignuti su od 1., odnosno 2. tjedna liječenja, u oba klinička ispitivanja u odnosu na placebo. Odgovori su održavani kroz 52 tjedna (RA-I), odnosno 24 tjedna (RA-II).

Od 783 bolesnika koji su početno randomizirani za aktivno liječenje u RA-I 508 je završilo placebo kontrolirano liječenje u trajanju od 52 tjedna te se uključilo u otvoreni nastavak ispitivanja. Od njih je 427 završilo 2 godine otvorenog praćenja te su ukupno bili izloženi lijeku Cimzia 148 tjedana. Udio postignutog ACR 20 odgovora u tom vremenu bio je 91%. Smanjenje (RA-I) u odnosu na početno stanje u DAS28 (ESR) također je bilo značajno više ($p < 0,001$) nakon 52 tjedna (RA-I) te nakon 24 tjedna (RA-II) u odnosu na placebo i ono je održavano kroz sljedeće 2 godine u otvorenom produžetku ispitivanja RA-I.

Tablica 3 ACR odgovor u kliničkim ispitivanjima RA-I i RA-II

Odgovor	Ispitivanje RA-I Kombinacija s metotreksatom (24 i 52 tjedna)		Ispitivanje RA-II Kombinacija s metotreksatom (24 tjedna)	
	Placebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX svaka 2 tjedna N=393	Placebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX svaka 2 tjedna N=246
ACR 20				
24. tjedan	14%	59%**	9%	57%**
52. tjedan	13%	53%**	N/D	N/D
ACR 50				
24. tjedan	8%	37%**	3%	33%**
52. tjedan	8%	38%**	N/D	N/D
ACR 70				
24. tjedan	3%	21%**	1%	16%*
52. tjedan	4%	21%**	N/D	N/D
klinički značajan odgovor ^a	1%	13%**		

Cimzia naspram placeba: * $p \leq 0,01$, ** $p < 0,001$

^a Klinički značajan odgovor definiran je kao dostizanje odgovora ACR 70 pri svakom ocjenjivanju u neprekidnom razdoblju kroz 6 mjeseci p-vrijednosti po Wald u navedene su za usporedbu liječenja koristeći logističku regresiju uz faktore za liječenje i regiju.

Odgovor u postotcima prema broju ispitanika od kojih su prikupljeni podatci (n) na kraju, odnosno u određenom vremenu koje može biti drugačije od N

C-EARLY ispitivanje ispunilo je svoje primarne i ključne sekundarne mjere ishoda. Ključni rezultati ispitivanja prikazani su u tablici 4.

Tablica 4: C-EARLY ispitivanje: postotak bolesnika u stanju održane remisije i održane niske aktivnosti bolesti u 52. tjednu

Odgovor	Placebo+MTX N= 213	Cimzia 200 mg + MTX N= 655
Održana remisija* (DAS28(ESR) <2,6 u 40. i 52. tjednu)	15,0 %	28,9%**
Održana niska aktivnost bolesti (DAS28(ESR) $\leq 3,2$ u 40. i 52. tjednu)	28,6 %	43,8%**

*Primarna mjera ishoda C-EARLY ispitivanja (do 52. tjedna)

Set potpune analize, imputacija podataka o bolesnicima bez odgovora za podatke koji nedostaju.

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

p vrijednost je procijenjena primjenom modela logističke regresije uz faktore za liječenje, regiju i vrijeme od dijagnoze RA na početku ispitivanja (≤ 4 mjeseca naspram > 4 mjeseca)

U bolesnika koji su primali lijek Cimzia+MTX uočeno je veće smanjenje vrijednosti DAS28(ESR) u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo+MTX već u 2. tjednu i nastavilo se do 52. tjedna ($p < 0,001$ pri svakoj posjeti). Ocjena remisije (DAS28(ESR) <2,6), statusa niske aktivnosti bolesti (DAS28(ESR) $\leq 3,2$), odgovora ACR50 i ACR70 po posjeti je pokazala da je

liječenje režimom Cimzia+MTX dovelo do bržeg i većeg odgovora nego liječenje režimom placebo+MTX. Ovi rezultati su održani tijekom 52 tjedna u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni DMARD-ovima.

Radiografski odgovor

U RA-I, strukturalno oštećenje zgloba ocjenjivano je radiografski i izraženo je kao promjena u mTSS-u i njegovim komponentama, prema zbroju erozija te broju suženja zglobnog prostora (JSN) u 52. tjednu u odnosu na početno stanje. U bolesnika liječenih lijekom Cimzia uočeno je značajno manje radiografske progresije u odnosu na skupinu bolesnika koji su primali placebo u 24., odnosno 52. tjednu (vidjeti Tablicu 5). U skupini na placebo u 52% bolesnika nije zabilježena radiografska progresija (mTSS \leq 0,0) u 52. tjednu u odnosu na 69% u skupini koja je liječena s 200 mg lijeka Cimzia.

Tablica 5 Promjene kroz 12 mjeseci u RA-I

	Placebo + MTX N=199 Srednja vrijednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N=393 Srednja vrijednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Srednja razlika
mTSS			
52. tjedan	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Zbroj erozija			
52. tjedan	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
JSN zbroj			
52. tjedan	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-vrijednosti bile su $< 0,001$ za oba, mTSS zbroj i zbroj erozija te $\leq 0,01$ za JSN zbroj. ANCOVA je prilagođena rangiranim promjenama u odnosu na početnu vrijednost za svako mjerenje s regijom i liječenjem kao faktorima, te početnom vrijednosti kao kovariancom.

Od 783 bolesnika koji su na početku randomizirani za aktivno liječenje u RA-I 508 je završilo placebo kontrolirano liječenje u trajanju od 52 tjedna te se uključilo u otvoreni produžetak ispitivanja. Održana inhibicija progresije strukturalnih oštećenja pokazana je u podskupini 449 bolesnika koji su liječeni najmanje 2 godine lijekom Cimzia (RA-I i otvoreni produžetak ispitivanja) s dostupnim podacima za evaluaciju nakon 2 godine.

U C-EARLY ispitivanju, terapija lijekom Cimzia+MTX inhibirala je radiografsku progresiju u odnosu na placebo+MTX u 52. tjednu (vidi tablicu 6). U 49,7% bolesnika koji su primali placebo+MTX nije zabilježena radiografska progresija (promjena u mTSS \leq 0,5) u 52. tjednu u usporedbi sa 70,3% bolesnika koji su primali lijek Cimzia+MTX ($p < 0,001$).

Tablica 6 Radiografska promjena u 52. tjednu u C-EARLY ispitivanju

	Placebo +MTX N= 163 Srednja vrijednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N= 528 Srednja vrijednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo +MTX razlika*
mTSS			
52. tjedan	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Skor erozija			
52. tjedan	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
JSN zbroj			
52. tjedan	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Radiografski set s linearnom ekstrapolacijom.

* Procjena pomaka prema Hodges-Lehmannu i 95%-tni asimptotski (Moses) interval pouzdanosti.

**Cimzia+MTX naspram placebo+MTX $p < 0,001$. p vrijednost je procijenjena na osnovu ANCOVA modela s vrijednostima za liječenje, regiju i vrijeme od postavljanja dijagnoze RA na početku (≤ 4 mjeseca naspram > 4 mjeseca) kao faktorima te početnom vrijednošću kao kovariancom.

Odgovor fizikalne funkcije i zdravstveni ishodi

U RA-I i RA-II, u skupini bolesnika liječenih lijekom Cimzia zabilježena su značajna poboljšanja fizikalne funkcije ocijenjeno Upitnikom za procjenu zdravlja - indeks nesposobnosti (HAQ-DI) i

umora određenog Ljestvicom za procjenu umora (FAS) od 1. tjedna do kraja ispitivanja, u usporedbi s placebom. U oba klinička ispitivanja bolesnici liječeni lijekom Cimzia izvijestili su o značajno većim poboljšanjima u SF-36 Sažetcima fizičke i mentalne komponente i u svim domenama ocjenjivanja. Poboljšanja fizičke funkcije i HRQoL zadržane su kroz 2 godine u otvorenom produžetku RA-I. Bolesnici liječeni lijekom Cimzia izvijestili su o statistički značajnim poboljšanjima u Anketi radne produktivnosti u usporedbi s placebom.

U C-EARLY ispitivanju, u bolesnika liječenih lijekom Cimzia+MTX zabilježeno je značajno smanjenje boli u 52. tjednu koja je ocijenjena bolesnikovom ocjenom boli uzrokovane artritismom (PAAP, engl. *Patient Assessment of Arthritis Pain*) - 48,5 naspram - 44,0 (metoda najmanjih kvadrata) ($p < 0,05$) ocijenjeno u bolesnika kojima je davan placebo+MTX.

DoseFlex kliničko ispitivanje

Djelotvornost i sigurnost 2 režima doziranja (200 mg svaka 2 tjedna i 400 mg svaka 4 tjedna) lijeka Cimzia naspram placeba ocjenjivana je u 18-tjednom, otvorenom razdoblju prije početka ispitivanja tijekom kojeg se nije primala terapija, i 16-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s dijagnozom aktivnog reumatoidnog artritisa postavljenoj prema ACR kriterijima koji su imali neprimjeren odgovor na MTX.

Bolesnici su primili udarnu dozu od 400 mg lijeka Cimzia u 0., 2. i 4. tjednu nakon čega je slijedilo 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna tijekom početnog otvorenog razdoblja. Bolesnici s odgovorom (koji su postigli ACR 20) u 16. tjednu randomizirani su u 18. tjednu na 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna, 400 mg lijeka Cimzia svaka 4 tjedna, ili placebo u kombinaciji s MTX za dodatnih 16 tjedana (ukupno trajanje ispitivanja: 34 tjedna). Te 3 skupine bile su dobro uravnotežene s obzirom na klinički odgovor nakon razdoblja prije početka ispitivanja tijekom kojeg se nije primala terapija (ACR 20: 83-84% u 18. tjednu).

Primarna mjera ishoda ispitivanja bio je stopa bolesnika s ACR 20 odgovorom u 34. tjednu. Rezultati u 34. tjednu prikazani su u tablici 7. Oba Cimzia režima pokazala su kontinuiran klinički odgovor i bili su statistički značajni u odnosu na placebo u 34. tjednu. ACR 20 ishod postignut je i za Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna i 400 mg svaka 4 tjedna.

Tablica 7 ACR odgovor u DoseFlex kliničkom ispitivanju u 34. tjednu

Režim liječenja 0. do 16. tjedan	Cimzia 400 mg + MTX 0., 2. i 4. tjedan, nakon čega slijedi Cimzia 200 mg + MTX svaka 2 tjedna		
Režim randomiziranog, dvostruko slijepog liječenja 18. do 34. tjedan	Placebo + MTX N=69	Cimzia 200 mg + MTX svaka 2 tjedna N=70	Cimzia 400 mg + MTX svaka 4 tjedna N=69
ACR 20 p-vrijednost*	45% N/P	67% 0,009	65% 0,017
ACR 50 p-vrijednost*	30% N/P	50% 0,020	52% 0,010
ACR 70 p-vrijednost*	16% N/P	30% 0,052	38% 0,005

N/P: Nije primjenjivo

* p-vrijednosti po Waldu za usporedbe Cimzia 200 mg naspram placeba i Cimzia 400 mg naspram placeba procijenjene su koristeći model logističke regresije uz faktore za liječenje.

Aksijalni spondiloartritis (subpopulacije s neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom i ankilozantnim spondilitisom)

AS001

Djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia ocjenjivana je tijekom barem 3 mjeseca u jednom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (AS001) u 325 bolesnika ≥ 18 godina s pojavom aktivnog aksijalnog spondiloartritisa u odrasloj dobi kako je

definirano klasifikacijskim kriterijima Međunarodnog društva za ocjenu spondiloartritisa (ASAS, engl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*) za aksijalni spondiloartritis. Ukupna populacija s aksijalnim spondiloartritisom uključivala je subpopulaciju sa i bez (neradiografski aksijalni spondiloartritis [nr-axSpA]) radiografskih dokaza ankilozantnog spondilitisa (AS) (također poznatog kao radiografski aksijalni spondiloartritis). Bolesnici su imali aktivnu bolest kao što je definirano Bath indeksom aktivnosti ankiloznog spondilitisa (BASDAI, engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) ≥ 4 , spinalna bol ≥ 4 na numeričkoj ljestvici ocjenjivanja (NRS, engl. *Numerical Rating Scale*) od 0 do 10 i povišeni CRP ili trenutni dokaz sakroiliitisa na magnetskoj rezonanciji (MR). Bolesnici nisu podnosili ili su imali neprimjeren odgovor na barem jedan NSAID. Ukupno 16% bolesnika je bilo ranije izloženo TNF-antagonistima. Bolesnici su liječeni udarnom dozom lijeka Cimzia od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu (za obje liječene skupine) ili su primali placebo nakon kojeg je slijedilo 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna ili 400 mg lijeka Cimzia svaka 4 tjedna ili placebo. 87,7% bolesnika je istodobno primalo NSAID-e. Ishod primarne djelotvornosti bio je udio ASAS20 odgovora u 12. tjednu.

Nakon 24-tjednog dvostruko slijepog, placebo kontroliranog razdoblja liječenja u ovom ispitivanju uslijedilo je 24-tjedno razdoblje primjene zaslijepljene doze i 156-tjedno razdoblje otvorenog liječenja. Maksimalno trajanje ispitivanja bilo je 204 tjedna. Svi su bolesnici primali lijek Cimzia i u razdoblju primjene zaslijepljene doze i u razdoblju otvorenog liječenja. Ukupno je 199 ispitanika (61,2% randomiziranih ispitanika) završilo 204 tjedna ispitivanja.

Ključni ishodi djelotvornosti

U AS001 kliničkom ispitivanju, u 12. tjednu ASAS20 odgovori postignuti su od strane 58% bolesnika koji su primali 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna i 64% bolesnika koji su primali 400 mg svaka 4 tjedna u usporedbi s 38% bolesnika koji su primali placebo ($p < 0,01$). U ukupnoj populaciji postotak bolesnika s ASAS20 odgovorom bio je klinički relevantan i značajno viši za skupine liječene lijekom Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna i lijekom Cimzia 400 mg svaka 4 tjedna u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo pri svakoj posjeti od 1. tjedna do 24. tjedna ($p \leq 0,001$ pri svakoj posjeti). U 12. i 24. tjednu, postotak ispitanika s ASAS40 odgovorom bio je veći u skupinama liječenih lijekom Cimzia u usporedbi s placebo.

Slični rezultati postignuti su u subpopulacijama s ankilozantnim spondilitisom i s neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom. U žena, ASAS20 odgovori nisu se statistički značajno razlikovali od placeba do nakon 12. tjedna.

Poboljšanja u ASAS5/6, djelomičnoj remisiji i BASDAI-50 bila su statistički značajna u 12. i 24. tjednu i bila su održavana do 48. tjedna u ukupnoj populaciji kao i u subpopulaciji. Ključni ishodi djelotvornosti iz AS001 kliničkog ispitivanja prikazani su u tablici 8.

Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju, poboljšanja svih prethodno navedenih ključnih ishoda djelotvornosti održala su se sve do 204. tjedna i u ukupnoj populaciji i u subpopulacijama bolesnika.

Tablica 8 Ključni ishodi djelotvornosti u AS001 kliničkom ispitivanju (postotak bolesnika)

Parametri	Ankilozantni spondilitis		Neradiografski aksijalni spondiloartritis		Aksijalni spondiloartritis Ukupna populacija	
	Placebo N=57	Cimzia svi režimi doziranja ^(a) N=121	Placebo N=50	Cimzia svi režimi doziranja ^(a) N=97	Placebo N=107	Cimzia svi režimi doziranja ^(a) N=218
ASAS 20^(b,c)						
12. tjedan	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
24. tjedan	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS 40^(c,d)						
12. tjedan	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
24. tjedan	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(c,d)						
12. tjedan	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
24. tjedan	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Djelomična remisija^(c,d)						
12. tjedan	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
24. tjedan	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI 50^(c,d)						
12. tjedan	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
24. tjedan	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

(a) Cimzia svi režimi doziranja = podaci kod 200 mg lijeka Cimzia primijenjenog svaka 2 tjedna s prethodnom udarnom dozom od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu plus 400 mg lijeka Cimzia primijenjenog svaka 4 tjedna s prethodnom udarnom dozom od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu

(b) Rezultati su iz randomiziranog skupa

(c) p-vrijednosti po Waldu navedene su za usporedbu liječenja koristeći logističku regresiju uz faktore za liječenje i regiju.

(d) Set potpune analize

NA = nije dostupno

*p<0,05, Cimzia naspram placeba

**p<0,001, Cimzia naspram placeba

Spinalna pokretljivost

Spinalna pokretljivost ocjenjivana je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom razdoblju prema BASMI indeksu u više vremenskih točaka, uključujući na početku, u 12. tjednu i 24. tjednu. Klinički značajne i statistički značajne razlike u bolesnika liječenih lijekom Cimzia u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo pokazane su pri svakoj sljedećoj posjeti nakon prve. Razlike u odnosu na placebo veće su u subpopulaciji s nr-axSpA nego u subpopulaciji s AS a razlog tome može biti manje kronično oštećenje u strukturi u bolesnika s nr-axSpA.

U bolesnika koji su ostali u ispitivanju, poboljšanja linearnog BASMI rezultata postignuta u 24. tjednu održala su se sve do 204. tjedna.

Odgovor fizikalne funkcije i zdravstveni ishodi

U AS001 kliničkom ispitivanju, u bolesnika liječenih lijekom Cimzia u usporedbi s placebom zabilježena su značajna poboljšanja fizikalne funkcije ocjenjujući prema BASFI i u boli ocjenjujući prema ljestvicama Ukupne i noćne boli u leđima (NRS). U bolesnika liječenih lijekom Cimzia u usporedbi s placebom zabilježena su značajna poboljšanja u umoru izražena kao BASDAI-umor i u kvaliteti života vezanoj uz zdravlje mjerenoj prema QoL ankilozantnog spondilitisa (ASQoL) i prema SF-36 Sažetcima fizičke i mentalne komponente i u svim domenama ocjenjivanja. Bolesnici liječeni lijekom Cimzia u usporedbi s placebom izvijestili su o značajnom poboljšanju produktivnosti na poslu i u domaćinstvu a vezanoj uz aksijalni spondiloartritis, kao što je objavljeno u Anketi radne produktivnosti. U bolesnika koji su ostali u ispitivanju, poboljšanja svih prethodno navedenih ishoda u velikoj su se mjeri održala sve do 204. tjedna.

Inhibicija upale u magnetskoj rezonanciji (MR)

U *imaging* sub-ispitivanju koje je uključivalo 153 bolesnika, znakovi upale ocjenjivani su MR-om u 12. tjednu i izraženi su kao razlika od početnog stanja s ocjenom sakroilijačnog zglobova prema Kandskom konzorciju ispitivanja spondiloartritisa (SPARCC, engl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) i ASspiMR-om s ocjenom kralježnice prema Berlinskim modifikacijama.

U 12. tjednu, značajna inhibicija znakova upale u sakroilijačnim zglobovima i u kralježnici zabilježeni su i u bolesnika liječenih lijekom Cimzia (skupini svih doza), u ukupnoj populaciji s aksijalnim spondiloartritisom kao i u subpopulaciji s ankilozantnim spondilitisom i neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom. U bolesnika koji su ostali u ispitivanju i za koje su postojale i početne vrijednosti i vrijednosti u 204. tjednu, inhibicija znakova upale kako u sakroilijačnim zglobovima (n=72) tako i u kralježnici (n=82) održala se u velikoj mjeri sve do 204. tjedna u ukupnoj populaciji s aksijalnim spondiloartritisom kao i u subpopulacijama s ankilozantnim spondilitisom i neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom.

C-OPTIMISE

Djelotvornost i sigurnost smanjenja doze i prekida liječenja u bolesnika s održanom remisijom ocjenjivani su u odraslih bolesnika (u dobi od 18 do 45 godina) s ranim aktivnim aksijalnim spondiloartritisom (axSpA) (trajanje simptoma manje od 5 godina), s ASDAS ocjenom $\geq 2,1$ (i ključnim kriterijima za bolest sličnim onima za ispitivanje AS001) i s neodgovarajućim odgovorom na najmanje 2 NSAID-a ili netolerancijom ili kontraindikacijama za NSAID. Bolesnici su uključivali i AS i nr-axSpA subpopulacije axSpA i bili su uključeni u početnu fazu s otvorenim liječenjem u trajanju od 48 tjedana (dio A) tijekom kojeg su svi primili 3 udarne doze lijeka Cimzia od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu, a potom dozu od 200 mg svaka 2 tjedna, od 6. do 46. tjedna.

Bolesnici koji su postigli održanu remisiju (definiranu kao neaktivnu bolest [ASDAS $<1,3$] u razdoblju od najmanje 12 tjedana) i ostali u remisiji u 48. tjednu, randomizirani su u dio B i primali su ili 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna (N=104), 200 mg lijeka Cimzia svaka 4 tjedna (smanjenje doze, N=105) ili placebo (prekid liječenja lijekom Cimzia, N=104) u trajanju od 48 tjedana.

Primarna varijabla djelotvornosti bila je postotak bolesnika koji nisu imali razbuktavanje bolesti (*flare*) tijekom dijela B.

Bolesnici koji su imali razbuktavanje bolesti tijekom dijela B, tj. imali su ASDAS $\geq 2,1$ u dva uzastopna posjeta ili ASDAS $> 3,5$ u bilo kojem posjetu tijekom dijela B, primili su terapiju za ublažavanje bolesti (*escape treatment*) dozom lijeka Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna tijekom najmanje 12 tjedana (s udarnom dozom lijeka Cimzia od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu u bolesnika liječenih placebom).

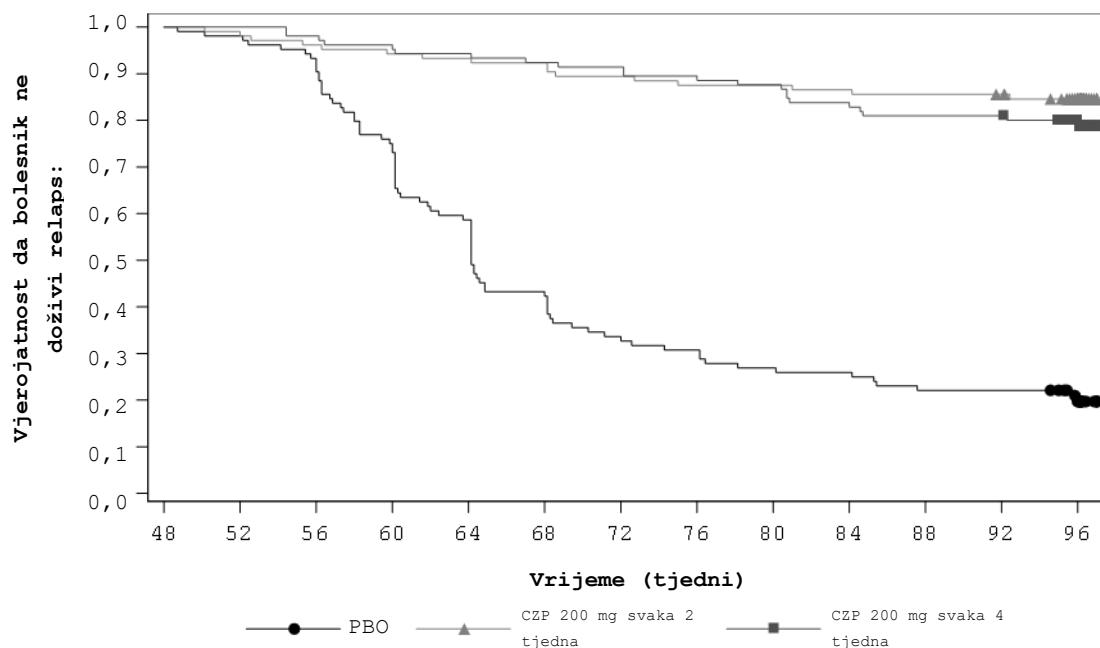
Klinički odgovor

Postotak bolesnika koji su postigli održanu remisiju u 48. tjednu u dijelu A bio je 43,9 % u ukupnoj axSpA populaciji, a bio je sličan u subpopulacijama nr axSpA (45,3 %) i AS (42,8 %).

Među bolesnicima koji su bili randomizirani u dijelu B (N = 313), statistički značajno ($p < 0,001$, NRI) veći udio bolesnika nije doživio razbuktavanje bolesti tijekom nastavka liječenja lijekom Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna (83,7 %) ili lijekom Cimzia 200 mg svaka 4 tjedna (79,0 %) u usporedbi s prekidom liječenja (20,2 %).

Razlika u vremenu do razbuktavanja bolesti između skupine s prekinutim liječenjem lijekom Cimzia i bilo koje od skupina bolesnika liječenih lijekom Cimzia bila je statistički ($p < 0,001$ za svaku usporedbu) i klinički značajna. U skupini koja je primala placebo razbuktavanja bolesti su se pojavila otprilike 8 tjedana nakon prekida liječenja lijekom Cimzia, u većini slučajeva unutar 24 tjedana nakon prekida liječenja (Slika 1).

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja vremena razbuktavanja bolesti



Upotrijebljena je imputacija ispitanika bez odgovora (eng. non responder imputation NRI); Rezultati su iz randomiziranog skupa
 Napomena: vrijeme do razbuktavanja definirano je kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma razbuktavanja bolesti. Za ispitanike kod kojih nije došlo do razbuktavanja bolesti, vrijeme do razbuktavanja cenzurirano je na datum posjeta u 96. tjednu.
 Kaplan-Meierov grafikon skraćen je na 97 tjedana kada je < 5% ispitanika i dalje sudjelovalo u ispitivanju.

Rezultati za dio B prikazani su u tablici 9.

Tablica 9. Održanost kliničkog odgovora u dijelu B u 96. tjednu

Mjere ishoda	Placebo (prekid lijeka Cimzia) N=104	Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna N=104	Cimzia 200 mg svaka 4 tjedna N=105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Početna vrijednost dijela B (48. tjedan)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
96. tjedan	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Početna vrijednost dijela B (48. tjedan)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
96. tjedan	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
BASDAI promjena u odnosu na početnu vrijednost dijela B (48. tjedan), LS srednja vrijednost (SE)²			
96. tjedan	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
ASDAS promjena u odnosu na početnu vrijednost dijela B (48. tjedan), LS srednja vrijednost (SE)²			
96. tjedan	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Upotrijebljena je imputacija ispitanika bez odgovora (NRI); Rezultati su iz randomiziranog skupa

² Upotrijebljen je miješani model s ponovljenim mjerenjima (engl. mixed model with repeated measures, MMRM); Rezultati se odnose na randomiziranu skupinu

ASDAS-MI (engl. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement) = Ocjena aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis – značajno poboljšanje; ASAS: Ocjena Međunarodnog društva za spondiloartritis; ASAS40= ASAS40% kriterij odgovora; SE = Standardna pogreška;

Napomena: značajno poboljšanje ASDAS-a definira se kao smanjenje početne vrijednosti $\geq 2,0$.

Napomena: početna vrijednost dijela A upotrijebljena je kao referenca za definiranje ASDAS varijabli kliničkog poboljšanja i ASAS varijabli

* Nominalno $p < 0,001$, Cimzia naspram placeba

Inhibicija upale na temelju magnetske rezonancije (MR)

U dijelu B, znakovi upale ocijenjeni su MR-om u 48. i 96. tjednu te su izraženi kao promjena u odnosu na početnu vrijednost u SIJ SPARCC i ASspiMR ocjeni prema Berlinskim modifikacijama. Bolesnici koji su bili u održanoj remisiji u 48. tjednu imali su vrlo malo ili nimalo upala, bez značajnog povećanja upale u 96. tjednu, neovisno o njihovoj skupini liječenja.

Ponovno liječenje u bolesnika s razbuktavanjem bolesti

U dijelu B, 70% (73/104) bolesnika liječenih placebom, 14% (15/105) bolesnika liječenih lijekom Cimzia od 200 mg svaka 4 tjedna i 6,7% (7/104) bolesnika liječenih lijekom Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna doživljelo je razbuktavanje te su naknadno liječeni lijekom Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna.

Među 15 bolesnika s razbuktavanjem bolesti iz skupine koja je primala lijek Cimzia od 200 mg svaka 4 tjedna, svi su bolesnici završili 12 tjedana terapije spasa lijekom Cimzia i imali su dostupne ASDAS podatke, od čega je 12 (80%) imalo ASDAS vrijednosti niske ili neaktivne bolesti (tj. sve ASDAS vrijednosti $< 2,1$) nakon 12 tjedana ponovne primjene lijeka u otvorenom liječenju.

Među 73 bolesnika s razbuktavanjem bolesti u skupini određenoj za prekid liječenja, 71 bolesnik je završio 12 tjedana terapije spasa lijekom Cimzia i imao je dostupne ASDAS podatke, od čega je 64 (90%) imalo ASDAS vrijednosti niske ili neaktivne bolesti (tj. sve ASDAS vrijednosti $< 2,1$) nakon 12 tjedana ponovne primjene lijeka u otvorenom liječenju.

Na temelju rezultata C-OPTIMISE može se razmotriti smanjenje doze kod bolesnika s održanom remisijom nakon jedne godine liječenja lijekom Cimzia (vidjeti dio 4.2). Prekid liječenja lijekom Cimzia povezan je s velikim rizikom od pojave razbuktavanja.

Neradiografski aksijalni spondiloartritis (nr-axSpA)

Djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia ocijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna (AS0006) u 317 bolesnika u dobi od ≥ 18 godina s pojavom aksijalnog spondiloartritisa u odrasloj dobi i bolovima u leđima tijekom najmanje 12 mjeseci. Bolesnici su morali ispunjavati kriterije ASAS-a za neradiografski aksijalni spondiloartritis (bez uključivanja obiteljske povijesti i dobrog odgovora na nesteroidne protuupalne lijekove) i imali su objektivne znakove upale utvrđene temeljem razina C-reaktivnog proteina (CRP) iznad gornje granice normale i/ili sakroileitisa na snimci magnetske rezonancije (MR), koji ukazuje na upalno oboljenje [pozitivni CRP ($> \text{GGN}$) i/ili pozitivni MR], ali bez definitivnih radiografskih dokaza o strukturalnom oštećenju sakroilijačnih zglobova. Bolesnici su imali aktivnu bolest kao što je definirano indeksom BASDAI ≥ 4 i spinalnu bol ≥ 4 na ljestvici NRS od 0 do 10. Bolesnici su morali biti netolerantni ili imati neadekvatan odgovor na najmanje dva nesteroidna protuupalna lijeka. Bolesnici su primali placebo ili udarnu dozu lijeka Cimzia od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu nakon čega je slijedila primjena 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna. Korištenje i prilagodba doze standardnog lijeka (npr. protuupalnih nesteroidnih lijekova, antireumatskih lijekova koji mijenjaju tijek bolesti, kortikosteroida, analgetika) bile su dozvoljene u svakom trenutku. Primarna varijabla djelotvornosti bila je značajno poboljšanje ocjene aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement*, ASDAS-MI) u 52. tjednu. ASDAS-MI odgovor definirao se kao smanjenje (poboljšanje) ASDAS-a $\geq 2,0$ u odnosu na početno stanje ili dostizanje najnižeg mogućeg rezultata. Sekundarna mjera ishoda bila je ASAS 40.

Na početku je 37% i 41% bolesnika imalo visoku aktivnost bolesti (ASDAS $\geq 2,1$, $\leq 3,5$), a 62% i 58% bolesnika je imalo veoma visoku aktivnost bolesti (ASDAS $> 3,5$) u skupini koja je primala lijek Cimzia odnosno u skupini koja je primala placebo.

Klinički odgovor

Ispitivanje AS0006, provedeno na ispitanicima bez radiografskih znakova upale sakroilijačnih zglobova, potvrdilo je učinak prethodno dokazan u ovoj podskupini u ispitivanju AS001.

U 52. tjednu statistički značajno veći omjer bolesnika liječenih lijekom Cimzia postigao je odgovor ASDAS-MI u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Bolesnici koju su liječeni lijekom Cimzia također su imali poboljšanje više komponenti aktivnosti aksijalnog spondiloartritisa u usporedbi s placebom, uključujući CRP. U 12. tjednu i 52. tjednu odgovori ASAS 40 bili su značajno veći u usporedbi s placebom. Ključni rezultati navedeni su u tablici 10.

Tablica 10 **Odgovori ASDAS-MI i ASAS 40 u ispitivanju AS0006 (postotak bolesnika)**

Parametri	Placebo N= 158	Cimzia ^a 200 mg svaka 2 tjedna N= 159
ASDAS-MI 52. tjedan	7%	47%*
ASAS 40 12. tjedan	11%	48%*
52. tjedan	16%	57%*

^a Cimzia je primjenjivana svaka 2 tjedna, čemu je prethodila udarna doza od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu
* p<0.001

Svi postotci odražavaju udio bolesnika s odgovorom u setu potpune analize.

U 52. tjednu postotak bolesnika koji su postigli neaktivnu bolest prema ASDAS-u (ASDAS < 1,3) iznosio je 36,4% za skupinu koja je liječena lijekom Cimzia u usporedbi s 11,8% za skupinu koja je primala placebo.

U 52. tjednu bolesnici liječeni lijekom Cimzia pokazali su klinički značajno poboljšanje na ljestvici MASES u usporedbi s placebom (srednja vrijednost promjene dobivena metodom najmanjih kvadrata u odnosu na početno stanje -2,4 odnosno -0,2).

Psorijatični artritis

Djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia ocjenjivana je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju (PsA001) u 409 bolesnika ≥ 18 godina s pojavom aktivnog psorijatičnog artritisa u odrasloj dobi tijekom barem 6 mjeseci kako je definirano kriterijima Klasifikacijskih kriterija za psorijatični artritis (CASPAR, engl. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*). Bolesnici su imali ≥ 3 otečenih i bolnih zglobova i povišene reaktante akutne faze. Bolesnici su također imali aktivne psorijatične lezije na koži ili dokumentiranu povijest psorijaze i neuspjeh s 1 ili više DMARD-om. Prethodno liječenje s jednim TNF-antagonistom bilo je dopušteno i 20% bolesnika bili su ranije izloženi TNF-antagonistima. Bolesnici su primili udarnu dozu od 400 mg lijeka Cimzia u 0., 2. i 4. tjednu (za obje liječene skupine) ili placebo nakon kojeg je slijedilo 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna ili 400 mg lijeka Cimzia svaka 4 tjedna ili placebo svaka 2 tjedna. 72,6% odnosno 70,2% bolesnika je istodobno primalo NSAID-e odnosno konvencionalne DMARD-e. Dvije primarne mjere ishoda bile su postoci bolesnika koji su postigli ACR 20 odgovor u 12. tjednu i promjene od početnog stanja prema modificiranom ukupnom rezultatu po Sharpu (mTSS) u 24. tjednu. Djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia u bolesnika s PsA čiji su predominantni simptomi bili sakroiliitis i aksijalni spondiloarthritis nisu bili zasebno analizirani. Nakon 24-tjednog dvostruko slijepog, placebo kontroliranog razdoblja liječenja u ovom ispitivanju uslijedilo je 24-tjedno razdoblje primjene zaslijepljene doze i 168-tjedno razdoblje otvorenog liječenja. Maksimalno trajanje ispitivanja bilo je 216 tjedana. Svi su bolesnici primali lijek Cimzia i u razdoblju primjene zaslijepljene doze i u razdoblju otvorenog liječenja. Ukupno su 264 ispitanika (64,5%) završila 216 tjedana ispitivanja.

ACR odgovor

Bolesnici liječeni lijekom Cimzia imali su statistički značajno veći udio postignutog odgovora ACR 20 u 12. tjednu i 24. tjednu u odnosu na bolesnike koji su primali placebo ($p < 0,001$). Postotak bolesnika s ACR 20 odgovorom bio je klinički relevantan za skupine liječene s 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna i s 400 mg lijeka Cimzia svaka 4 tjedna u usporedbi s placebo skupinom pri svakoj posjeti nakon početka liječenja pa do 24. tjedna (nominalno $p \leq 0,001$ pri svakoj posjeti). Bolesnici liječeni lijekom Cimzia imali su i značajna poboljšanja stopa ACR 50 i ACR 70 odgovora. U 12. i 24. tjednu u bolesnika liječenih lijekom Cimzia (nominalna p-vrijednost $p < 0,01$) zabilježena su poboljšanja u parametrima periferne aktivnosti karakteristične za psorijatični artritis (npr. broj otečenih zglobova, broj bolnih/osjetljivih zglobova, daktilitis i entezitis).

Ključni ishodi djelotvornosti u kliničkom ispitivanju PsA001 prikazani su u tablici 11.

Tablica 11 Ključni ishodi djelotvornosti u kliničkom ispitivanju PsA001 (postotak bolesnika)

Odgovor	Placebo N=136	Cimzia ^(a) 200 mg svaka 2 tjedna N=138	Cimzia ^(b) 400 mg svaka 4 tjedna N=135
ACR20			
12. tjedan	24%	58%**	52%**
24. tjedan	24%	64%**	56%**
ACR50			
12. tjedan	11%	36%**	33%**
24. tjedan	13%	44%**	40%**
ACR70			
12. tjedan	3%	25%**	13%*
24. tjedan	4%	28%**	24%**
Odgovor	Placebo N=86	Cimzia ^(a) 200 mg svaka 2 tjedna N=90	Cimzia ^(b) 400 mg svaka 4 tjedna N=76
PASI 75^(c)			
12. tjedan	14%	47%***	47%***
24. tjedan	15%	62%***	61%***
48 tjedan	N/A	67%	62%

(a) Cimzia primijenjena svaka 2 tjedna s prethodnom udarnom dozom od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu

(b) Cimzia primijenjena svaka 4 tjedna s prethodnom udarnom dozom od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu

(c) U ispitivanja s barem 3% površine tijela zahvaćene psorijazom na početku liječenja

* $p < 0,01$, Cimzia naspram placeba

** $p < 0,001$, Cimzia naspram placeba

*** $p < 0,001$ (nominalno), Cimzia naspram placeba

Rezultati su iz randomiziranog skupa. Razlike u liječenju: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (i odgovarajući 95% CI i p-vrijednost) procijenjene su koristeći standardni dvostrani test asimptotske standardne pogreške po Waldu. Bolesnici koji su napustili liječenje (*escaped*) ili za koje su nedostajali podaci uneseni su kao bolesnici bez odgovora.

Od 273 bolesnika koji su na početku randomizirani na 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna i 400 mg lijeka Cimzia svaka 4 tjedna, njih 237 (86,8%) bili su liječeni još u 48. tjednu. Od 138 bolesnika randomiziranih na 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna, njih 92, 68 odnosno 48 imali su ACR 20/50/70 odgovor u 48. tjednu. Od 135 bolesnika randomiziranih na 400 mg lijeka Cimzia svaka 4 tjedna, 89, 62 odnosno 41 bolesnik imao je ACR 20/50/70 odgovor.

Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju, stope ACR 20, ACR 50 i ACR 70 odgovora održale su se do 216. tjedna. Isto je zabilježeno i za ostale parametre periferne aktivnosti (npr. broj otečenih zglobova, broj bolnih/osjetljivih zglobova, daktilitis i entezitis).

Radiografski odgovor

U PsA001 kliničkom ispitivanju inhibicija progresije strukturalnog oštećenja ocjenjivana je radiografski i izražena kao promjena u modificiranom ukupnom rezultatu po Sharpu (mTSS) i

njegovim komponentama, zbroju erozija (ES, engl. *Erosion Score*) i broju suženja zglobnog prostora (JSN, engl. *Joint Space Narrowing score*) u 24. tjednu, u odnosu na početno stanje. mTSS zbroj modificiran je za psorijatični artritis dodavanjem distalnih interfalangealnih zglobova ruku. Liječenje lijekom Cimzia inhibiralo je radiografsku progresiju u usporedbi s placebom u 24. tjednu mjereno kao promjena u odnosu na početno stanje u ukupnom mTSS zbroju (LS srednja vrijednost [\pm SE] bila je 0,28 [\pm 0,07] u placebo skupini u usporedbi s 0,06 [\pm 0,06] u svim skupinama koje su dozirale lijek Cimzia; $p=0,007$). Inhibicija radiografske progresije održavana je liječenjem lijekom Cimzia do 48. tjedna u podskupini bolesnika koji su imali viši rizik radiografske progresije (bolesnici s mTSS zbrojem na početku liječenja >6). U bolesnika koji su ostali u ispitivanju, inhibicija radiografske progresije održala se do 216. tjedna.

Odgovor fizikalne funkcije i zdravstveni ishodi

U PsA001 kliničkom ispitivanju u usporedbi s placebom u skupini bolesnika liječenih lijekom Cimzia zabilježena su značajna poboljšanja fizikalne funkcije ocijenjeno Upitnikom za procjenu zdravlja - indeks nesposobnosti (HAQ-DI, engl. *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*), boli ocijenjeno Bolesnikovom ocjenom boli uzrokovane artritisom (PAAP, engl. *Patient Assessment of Arthritis Pain*) i umora određenog Ljestvicom za procjenu umora (FAS, engl. *Fatigue Assessment Scale*). U bolesnika liječenih lijekom Cimzia u usporedbi s placebom zabilježena su značajna poboljšanja u kvaliteti života vezanoj uz zdravlje mjerenoj prema QoL psorijatičnog artritisa (PsAQoL) i prema SF-36 Fizičkim i mentalnim komponentama i u produktivnosti na poslu i u domaćinstvu a vezanoj uz psorijatični artritis, kao što je objavljeno u Anketi radne produktivnosti. Poboljšanja svih prethodno navedenih ishoda održala su se sve do 216. tjedna.

Plak psorijaza

Djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia procijenjeni su u dva placebo kontrolirana ispitivanja (CIMPASI-1 i CIMPASI-2) i jednom ispitivanju s kontrolom placebo i aktivnim lijekom (CIMPACT) u bolesnika u dobi od ≥ 18 godina s umjerenom do teškom kroničnom plak psorijazom tijekom najmanje 6 mjeseci. Bolesnici su imali vrijednost indeksa težine i proširenosti psorijaze (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) ≥ 12 , površinu kože zahvaćene psorijazom (engl. *Body Surface Area*, BSA) od $\geq 10\%$, opću procjenu liječnika (engl. *Physician Global Assessment*, PGA) od ≥ 3 i bili su kandidati za sistemsku terapiju i/ili fototerapiju i/ili kemoterapiju. Bolesnici koji „primarno“ nisu imali odgovor na bilo koju prethodnu terapiju biološkim lijekovima (definiranu kao izostanak odgovora u prvih 12 tjedana liječenja), bili su isključeni iz ispitivanja faze III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 i CIMPACT). U ispitivanju CIMPACT procijenjena je djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia u usporedbi s etanerceptom.

U ispitivanjima CIMPASI-1 i CIMPASI-2, koprimaryne mjere ishoda djelotvornosti bile su udio bolesnika koji su imali rezultat PASI od 75, a PGA „čista“ ili „gotovo čista“ (uz smanjenje od početne vrijednosti za najmanje 2 boda) u 16. tjednu. U ispitivanju CIMPACT, primarna mjera ishoda djelotvornosti bio je udio bolesnika koji su postigli rezultat PASI 75 u 12. tjednu. Ključne sekundarne mjere ishoda bile su PASI 75 i PGA u 16. tjednu. PASI 90 u 16. tjednu bila je ključna sekundarna mjera ishoda u sva 3 ispitivanja.

U ispitivanjima CIMPASI-1 i CIMPASI-2 procijenjeno je 234 bolesnika odnosno 227 bolesnika. Bolesnici su u oba ispitivanja randomizirani za primanje placeba ili lijeka Cimzia u dozi od 200 mg svaka 2 tjedna (nakon udarne doze Cimzia 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu) ili lijeka Cimzia 400 mg svaka 2 tjedna. U 16. tjednu, bolesnici koji su randomizirani za primanje lijeka Cimzia i postigli su odgovor PASI 50, nastavili su primati lijek Cimzia do 48. tjedna, u istoj nasumično dodijeljenoj dozi. Bolesnici koji su početno randomizirani za primanje placeba i postigli su odgovori PASI 50, ali ne i odgovor PASI 75 u 16. tjednu, primali su lijek Cimzia u dozi od 200 mg svaka 2 tjedna (uz udarnu dozu lijeka Cimzia od 400 mg u 16., 18. i 20. tjednu). Bolesnici s nezadovoljavajućim odgovorom u 16. tjednu (bez odgovora po kriteriju PASI 50) bili su podobni za primanje lijeka Cimzia od 400 mg svaka 2 tjedna, u otvorenom ispitivanju u trajanju od najviše 128 tjedana.

U ispitivanju CIMPACT procijenjeno je 559 bolesnika. Bolesnici su randomizirani za primanje placeba ili lijeka Cimzia u dozi od 200 mg svaka 2 tjedna (nakon udarne doze Cimzia 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu) ili lijeka Cimzia 400 mg svaka 2 tjedna do 16. tjedna ili etanercept 50 mg dvaput tjedno, do 12. tjedna. Bolesnici koji su početno randomizirani za primanje lijeka Cimzia i postigli su odgovor PASI 75 u 16. tjednu, ponovno su randomizirani prema početnom rasporedu doze. Bolesnici koji su primali lijek Cimzia u dozi od 200 mg svaka 2 tjedna, ponovno su randomizirani za primanje lijeka Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna, lijeka Cimzia od 400 mg svaka 4 tjedna ili placeba. Bolesnici koji su primali lijek Cimzia u dozi od 400 mg svaka 2 tjedna, ponovno su randomizirani za primanje lijeka Cimzia od 400 mg svaka 2 tjedna, lijeka Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna ili placeba. Bolesnici su procijenjeni metodom dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja, do 48. tjedna. Svi ispitanici koji nisu postigli odgovor PASI 75 u 16. tjednu uključeni su u *escape* skupinu i primali lijek Cimzia u dozi od 400 mg svaka 2 tjedna u otvorenom ispitivanju u trajanju od najviše 128 tjedana.

U sva tri ispitivanja, nakon slijepog 48-tjednog razdoblja održavanja slijedilo je 96-tjedno razdoblje otvorenog liječenja za bolesnike koji su imali odgovor PASI 50 u 48. tjednu. Svi navedeni bolesnici, uključujući i one koji su primali lijek Cimzia u dozi od 400 mg svaka 2 tjedna, započeli su razdoblje otvorenog liječenja lijekom Cimzia u dozi od 200 mg svaka 2 tjedna.

Bolesnici su bili pretežno muškarci (64%) i bijelci (94%), sa srednjom vrijednošću dobi od 45,7 godina (18 do 80 godina); od toga je 7,2% bilo u dobi ≥ 65 godina. Od 850 bolesnika koji su randomizirani za primanje placeba ili lijeka Cimzia u tim ispitivanjima uz kontrolu placebom, 29% ih prethodno nije primalo sistemsku terapiju za liječenje psorijaze. 47% ih je prethodno primalo fototerapiju ili kemoterapiju, a 30% je za liječenje psorijaze prethodno primalo terapiju biološkim lijekovima. Od 850 bolesnika, 14% ih je primilo najmanje jedan TNF-antagonist, 13% je primalo anti-IL-17, a 5% ih je primalo anti-IL 12/ 23. Osamnaest posto bolesnika na početku ispitivanja je u anamnezi prijavilo psorijatični artritis. Srednja vrijednost početnog PASI rezultata bila je 20 i kretala se u rasponu od 12 do 69. Početna vrijednost PGA rezultata bila je u rasponu od umjerenog (70%) do teškog (30%). Srednja vrijednost početnog BSA rezultata bila je 25% i u rasponu od 10% do 96%.

Klinički odgovor u 16. i 48. tjednu

Ključni rezultati ispitivanja CIMPASI-1 i CIMPASI-2 prikazani su u Tablici 12.

Tablica 12 Klinički odgovor u ispitivanjima CIMPASI-1 i CIMPASI-2 u 16. i 48. tjednu

	16. tjedan			48. tjedan	
CIMPASI-1					
	Placebo N=51	Cimzia 200 mg svaka dva tjedna ^{a)} N=95	Cimzia 400 mg svaka dva tjedna N=88	Cimzia 200 mg svaka dva tjedna N=95	Cimzia 400 mg svaka dva tjedna N=88
PGA čista ili gotovo čista ^{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 svaka dva tjedna ^{a)} N=91	Cimzia 400 mg svaka dva tjedna N=87	Cimzia 200 mg svaka dva tjedna N= 91	Cimzia 400 mg svaka dva tjedna N= 87
PGA čista ili gotovo čista ^{b)}	2,0%	66,8%*	71,6%*	72,6%*	66,6%
PASI 75	11,6%	81,4%*	82,6%*	78,7%	81,3%
PASI 90	4,5%	52,6%*	55,4%*	59,6%	62,0%

^{a)} Cimzia 200 mg davana svaka 2 tjedna, uz prethodnu udarnu dozu od 400 mg u 0., 2., 4. tjednu.

^{b)} Ljestvica PGA s 5 kategorija. Uspješnost liječenja s rezultatom „čista“ (0) ili „gotovo čista“ (1) značila je bez znakova psorijaze ili normalne do ružičaste boje lezija, bez zadebljanja plaka i bez do minimalnog žarišnog ljuštenja.

* Cimzia naspram placeba: $p < 0,0001$.

Stope odgovora i p-vrijednosti za PASI i PGA procijenjene su na osnovi modela logističke regresije, pri čemu su se nedostajući podaci uvrštavali multiplom imputacijom po metodi MCMC. Ispitanici koji su napustili liječenje (*escaped*) ili koji su se povukli iz ispitivanja (na osnovi nepostizanja rezultata odgovora PASI 50) vodili su se kao bolesnici bez odgovora u 48. tjednu. Prikazani rezultati su iz randomiziranog skupa.

Ključni rezultati ispitivanja CIMPACT prikazani su u Tablici 13.

Tablica 13 Klinički odgovor u ispitivanju CIMPACT u 12. tjednu i u 16. tjednu

	12. tjedan				16. tjedan		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg svaka dva tjedna ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg svaka dva tjedna N=167	Etanercept 50 mg dvaput tjedno N=170	Placebo N=57	Cimzia 200 mg svaka dva tjedna N=165	Cimzia 400 mg svaka dva tjedna N=167
PASI 75	5%	61,3%* [§]	66,7%* ^{§§}	53,3%	3,8%	68,2%*	74,7%*
PASI 90	0,2%	31,2%*	34,0%*	27,1%	0,3%	39,8%*	49,1%*
PGA čista ili gotovo čista ^{b)}	1,9%	39,8%**	50,3%*	39,2%	3,4%	48,3%*	58,4%*

^{a)} Cimzia 200 mg davana svaka 2 tjedna, uz prethodnu udarnu dozu od 400 mg u 0., 2., 4. tjednu.

^{b)} Ljestvica PGA s 5 kategorija. Uspješnost liječenja s rezultatom „čista“ (0) ili „gotovo čista“ (1) značila je bez znakova psorijaze ili normalne do ružičaste boje lezija, bez zadebljanja plaka i bez do minimalnog žarišnog ljuštenja.

* Cimzia naspram placeba: $p < 0,0001$.

[§] Cimzia po 200 mg svaka 2 tjedna naspram etanerceptu 50 mg dvaput tjedno pokazala je neinferiornost (razlika između etanercepta i lijeka Cimzia po 200 mg svaka 2 tjedna bila je 8,0%, 95% CI - 2,9; 18,9 na osnovi prethodno specificirane margine neinferiornosti od 10%).

^{§§} Cimzia 400 mg svaka 2 tjedna naspram etanerceptu 50 mg dvaput tjedno pokazala je superiornost ($p < 0,05$)

** Cimzia naspram placeba $p < 0,001$. Stope odgovora i p-vrijednosti na osnovi modela logističke regresije.

Nedostajući podaci uvršteni su multiplom imputacijom na osnovi MCMC metode. Prikazani rezultati su iz randomiziranog skupa.

U sva 3 ispitivanja, stopa odgovora PASI 75 bila je značajno viša za lijek Cimzia u usporedbi s placebom, počevši od 4. tjedna.

Obje doze lijeka Cimzia pokazale su djelotvornost u usporedbi s placebom neovisno o dobi, spolu, tjelesnoj težini, indeksu tjelesne mase, trajanju oboljenja od psorijaze, prethodnom liječenju sistemskim terapijama i prethodnom liječenju biološkim lijekovima.

Održanost odgovora

U integriranoj analizi ispitivanja CIMPASI-1 i CIMPASI-2, kod bolesnika koji su u 16. tjednu imali odgovor PASI 75 i primali lijek Cimzia po 400 mg svaka 2 tjedna (N=134 od 175 randomiziranih ispitanika) ili lijek Cimzia po 200 mg svaka 2 tjedna (N=132 od 186 randomiziranih ispitanika), održanost odgovora u 48. tjednu iznosila je 98,0% odnosno 87,5%. Kod bolesnika koji su u 16. tjednu prema PGA imali odgovor „čista“ ili „gotovo čista“ i primali su lijek Cimzia od 400 mg svaka 2 tjedna (N=103 od 175) ili lijek Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna (N=95 od 186), održanost odgovora u 48. tjednu iznosila je 85,9%, odnosno 84,3%.

Nakon dodatnih 96 tjedana otvorenog liječenja (144. tjedan) procijenjena je održanost odgovora. Dvadeset i jedan posto svih randomiziranih ispitanika izgubljeno je iz praćenja prije 144. tjedna. U približno 27% ispitanika koji su završili ispitivanje i ušli u otvoreno liječenje lijekom Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna je između 48. i 144. tjedna povećana doza lijeka Cimzia na 400 mg svaka 2 tjedna radi

održavanja odgovora. U analizi u kojoj su svi bolesnici s neuspješnim liječenjem smatrani bolesnicima bez odgovora na liječenje, održanost odgovora u skupini liječenoj lijekom Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna u pogledu odgovarajuće mjere ishoda, nakon dodatnih 96 tjedana otvorene terapije, iznosila je 84,5% za PASI 75 za ispitanike koji su imali odgovor na liječenje u 16. tjednu i 78,4% za čist ili gotovo čist PGA. Održanost odgovora u skupini liječenoj lijekom Cimzia 400 mg svaka 2 tjedna, koja je ušla u otvoreno razdoblje na lijeku Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna, iznosila je 84,7% za PASI 75 za ispitanike koji su imali odgovor na liječenje u 16. tjednu i 73,1% za čist ili gotovo čist PGA.

Te stope odgovora procijenjene su na osnovi modela logističke regresije, pri čemu su se nedostajući podaci uvrštavali tijekom 48 ili 144 tjedna primjenom multiple imputacije (MCMC metoda) u kombinaciji s bolesnicima bez odgovora za neuspješna liječenja.

U ispitivanju CIMPACT, od bolesnika s PASI 75 odgovorom u 16. tjednu koji su primali lijek Cimzia od 400 mg svaka 2 tjedna i ponovno su randomizirani za lijek Cimzia 400 mg svaka 2 tjedna, lijek Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna ili placebo, bio je veći postotak bolesnika s PASI 75 odgovorom u 48. tjednu u skupini koja je primala lijek Cimzia u usporedbi s placebo (98,0%, 80,0% odnosno 36,0%). Od bolesnika s PASI 75 odgovorom u 16. tjednu koji su primali lijek Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna i ponovno su randomizirani za lijek Cimzia 400 mg svaka 4 tjedna, lijek Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna ili placebo, također je bio veći postotak bolesnika s PASI 75 odgovorom u 48. tjednu u skupini koja je primala lijek Cimzia u usporedbi s placebo (88,6%, 79,5% odnosno 45,5%). Za nedostajuće podatke koristila se imputacija bolesnici bez odgovora.

Kvaliteta života / Ishodi prema izvješću bolesnika

Statistički značajna poboljšanja u 16. tjednu (CIMPASI-1 i CIMPASI-2) u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi s placebo prikazana su u dermatološkom indeksu kvalitete života (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI). Srednje vrijednosti smanjenja (poboljšanja) u DLQI u odnosu na početne vrijednosti kretale su se u rasponu od -8,9 do -11,1 s lijekom Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna, i od -9,6 do -10,0 s lijekom Cimzia 400 mg svaka 2 tjedna, naspram -2,9 do -3,3 za placebo u 16. tjednu.

Pored toga, u 16. tjednu, liječenje lijekom Cimzia bilo je povezano s većim udjelom bolesnika koji su postizali rezultat DLQI od 0 ili 1 (Cimzia 400 mg svaka 2 tjedna, 45,5% odnosno 50,6%; Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna, 47,4% odnosno 46,2%, naspram placebo od 5,9% odnosno 8,2%).

Poboljšanja DLQI rezultata održala su se ili su se blago smanjila do 144. tjedna.

Bolesnici liječeni lijekom Cimzia prijavili su veća poboljšanja u usporedbi s placebo mjereno prema bolničkoj ljestvici tjeskobe i depresije (eng. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, (HADS)-D).

Imunogenost

Podaci u nastavku odražavaju postotak bolesnika čiji su rezultati ELISA testa i kasnije primjenom osjetljivije metode smatrani pozitivnim na protutijela na certolizumabpegol te u velikoj mjeri ovise o osjetljivosti i specifičnosti testa. Uočena incidencija pozitivnosti na protutijela (uključujući neutralizirajuća protutijela) u testu jako ovisi o nekoliko čimbenika, uključujući osjetljivost i specifičnost testa, metodologiju testa, rukovanje uzorkom, vrijeme uzorkovanja, istodobnu primjenu drugih lijekova i podležuću bolest. Iz tih razloga, usporedba incidencije protutijela na certolizumab pegol u niže opisanim ispitivanjima s incidencijom protutijela u drugim ispitivanjima ili na druge lijekove može dovesti do netočnih zaključaka.

Reumatoidni artritis

U RA placebo kontroliranim ispitivanjima ukupan postotak bolesnika s detektabilnim protutijelima na lijek Cimzia u najmanje 1 navratu bio je 9,6%. U prosjeku oko jedna trećina bolesnika pozitivnih na protutijela imala je protutijela s neutralizirajućom aktivnosti *in vitro*. Bolesnici koji su istodobno liječeni imunosupresivima (MTX-om) imali su manju stopu stvaranja protutijela nego bolesnici koji

nisu od početka uzimali imunosupresive. Stvaranje protutijela povezano je sa smanjenom koncentracijom lijeka u plazmi te, u nekih bolesnika, smanjenom djelotvornošću.

U dva dugotrajna (do 5 godina izloženosti) otvorena ispitivanja, ukupan postotak bolesnika s detektabilnim protutijelima na lijek Cimzia u najmanje jednom navratu bio je 13% (8,4% od ukupnog broja bolesnika imalo je prolazno stvaranje protutijela i dodatnih 4,7% imalo je dugotrajno stvaranje protutijela na lijek Cimzia). Ukupan postotak bolesnika koji su bili pozitivni na protutijela sa stalnim sniženjem koncentracije lijeka u plazmi procijenjen je na 9,1 %. Slično kao i u placebom kontroliranim ispitivanjima pozitivnost na protutijela povezana je sa smanjenom djelotvornošću u nekih bolesnika.

Farmakodinamički model koji se temeljio na podacima iz III. faze ispitivanja predviđao je da bi oko 15% bolesnika moglo stvoriti protutijela unutar prvih 6 mjeseci liječenja koje se provodi u skladu s preporučenim doziranjem (200 mg svaka 2 tjedna, nakon početne doze) i bez prateće primjene MTX-a. Taj broj se smanjuje s povećanjem doze istodobno primjenjivanog MTX-a. Ti su podaci u skladu sa zabilježenim podacima.

Psorijatični artritis

Ukupni postotak bolesnika s protutijelima na lijek Cimzia koja su otkrivena barem u jednoj prilici do 24. tjedna bio je 11,7% u fazi III placebom kontroliranog ispitivanja u bolesnika s psorijatičnim artritisom. Stvaranje protutijela povezano je sa smanjenom koncentracijom lijeka u plazmi.

Tijekom čitavog ispitivanja (do 4 godine izloženosti), ukupan postotak bolesnika kod kojih su barem jednom otkrivena protutijela na lijek Cimzia iznosio je 17,3% (u 8,7% njih stvaranje protutijela na lijek Cimzia bilo je prolazno, dok je u dodatnih 8,7% bilo trajno). Ukupan postotak bolesnika s pozitivnim nalazom na protutijela i trajnim sniženjem koncentracije lijeka u plazmi procijenjen je na 11,5 %.

Plak psorijaza

U ispitivanju faze III s kontrolom placebom i aktivnim lijekom, postoci bolesnika koji su bili pozitivni na antitijela na lijek Cimzia u najmanje jednom slučaju tijekom liječenja do 48. tjedna bili su 8,3% (22/265) i 19,2% (54/281) za lijek Cimzia od 400 mg svaka 2 tjedna, odnosno lijek Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna. U ispitivanjima CIMPASI-1 i CIMPASI-2, šezdesetoro bolesnika bilo je pozitivno na antitijela, od tih bolesnika 27 se moglo procijeniti za neutralizirajuća antitijela i bili su pozitivni. Prvi slučajevi pozitivnosti na antitijela u razdoblju otvorenog liječenja zabilježeni su u 2,8% (19/668) bolesnika. Pozitivnost na antitijela bila je povezana sa sniženom koncentracijom lijeka u plazmi, a kod nekih bolesnika, sa smanjenom djelotvornošću.

Aksijalni spondiloartritis

AS001

Ukupni postotak bolesnika s protutijelima na lijek Cimzia koja su otkrivena u barem jednoj prilici do 24. tjedna bio je 4,4% u placebom kontroliranom ispitivanju faze III AS001 u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom (subpopulacije s ankilozantnim spondilitisom i neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom). Stvaranje protutijela povezano je sa sniženom koncentracijom lijeka u plazmi.

Tijekom čitavog ispitivanja (do 192 tjedna), ukupan postotak bolesnika kod kojih su barem jednom otkrivena protutijela na lijek Cimzia iznosio je 9,6% (u 4,8% njih stvaranje protutijela na lijek Cimzia bilo je prolazno, dok je u dodatnih 4,8% bilo trajno). Ukupan postotak bolesnika s pozitivnim nalazom na protutijela i trajnim sniženjem koncentracije lijeka u plazmi procijenjen je na 6,8%.

AS0006 i C-OPTIMISE

U ispitivanju AS0006 (a kasnije i u ispitivanju C-OPTIMISE) po prvi je put upotrijebljen osjetljiviji test tolerantiji na lijek, što je rezultiralo većim udjelom uzoraka s mjerljivom količinom protutijela na lijek Cimzia, a time i većom incidencijom klasificiranja bolesnika u bolesnike pozitivne na protutijelo. U ispitivanju AS0006, ukupna incidencija bolesnika koji su bili pozitivni na protutijela na lijek Cimzia iznosila je 97% (248/255 bolesnika) nakon najviše 52 tjedna liječenja. Samo najviši titri bili su

povezani sa smanjenim razinama lijeka Cimzia u plazmi, no nije zabilježen utjecaj na djelotvornost. Slični rezultati u pogledu protutijela na lijek Cimzia zabilježeni su i u C-OPTIMISE. Rezultati C-OPTIMISE također su ukazali da smanjenje doze lijeka Cimzia na 200 mg svaka 4 tjedna ne mijenja ishode imunogenosti.

Okolo 22% (54/248) bolesnika u AS0006 koji su bili pozitivni na protutijela na lijek Cimzia u bilo kojem trenutku, imalo je protutijela koja su bila klasificirana kao neutralizirajuća. Status neutralizirajućih protutijela u ispitivanju C-OPTIMISE nije ocijenjen.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Koncentracije certolizumabpegola u plazmi u velikoj su mjeri proporcionalne dozi. Farmakokinetika zabilježena u bolesnika s reumatoidnim artritisom i psorijazom bila je dosljedna onoj koja je viđena kod zdravih ispitanika.

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene vršne koncentracije certolizumabpegola u plazmi postižu se između 54 i 171 sat nakon injiciranja. Bioraspoloživost certolizumabpegola (F) je oko 80% (raspon 76% do 88%) nakon supkutane primjene u odnosu na intravensku primjenu.

Distribucija

Populacijskom farmakokinetičkom analizom prividan volumen distribucije (V/F) u bolesnika s reumatoidnim artritisom procijenjen je na 8,01 l i kod farmakokinetičke analize populacije bolesnika s plak psorijazom procijenjen je na 4,71 l.

Biotransformacija i eliminacija

PEGilacija, kovalentno vezanje PEG-polimera na peptide, različitim mehanizmima odgađa eliminaciju tih spojeva iz cirkulacije, uključujući smanjenje bubrežnog klirensa, smanjenje proteolize i smanjenu imunogenost. U skladu s tim, certolizumabpegol je Fab fragment protutijela koji je, kako bi se produžilo terminalno poluvrijeme eliminacije Fab-a na vrijednost koja odgovara onoj za cijelo protutijelo, konjugiran s PEG-om. Terminalni poluvijek faze eliminacije ($t_{1/2}$) bio je oko 14 dana za sve testirane doze.

U farmakokinetičkoj analizi populacije s reumatoidnim artritisom klirens nakon subkutane primjene procijenjen je na 21,0 ml/h, uz varijabilnost između ispitanika od 30,8% (CV) te 22% varijabilnosti između ispitivanja. Kada se procjenjivala prethodnom metodom ELISA, prisutnost protutijela na certolizumabpegol uzrokovala je otprilike trostruko povećanje klirensa. U bolesnika s RA tjelesne težine od 40 kg, odnosno 120 kg, u usporedbi s osobom od 70 kg, klirens može biti 29% manji, odnosno 38% veći. Klirens nakon supkutane primjene u bolesnika s psorijazom procijenjen je na 14 ml/h, uz varijabilnost između ispitanika od 22,2% (CV).

Fab fragment uključuje proteinske dijelove te se može očekivati da će se proteolizom razgraditi u peptide i aminokiseline. Dekonjugirani PEG dio brzo se eliminira iz plazme, no nije poznato koliki se udio izluči preko bubrega.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena posebna klinička ispitivanja za ocjenu učinka oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku certolizumabpegola ili njegovog PEG dijela. Međutim, populacijska farmakokinetička analiza temeljena na ispitanicima s blagim oštećenjem funkcije bubrega nije pokazala utjecaj na klirens kreatinina. Za preporuke doziranja u bolesnika s umjereno i teško oštećenom funkcijom bubrega još nema dovoljno podataka. Očekuje se da farmakokinetika PEG dijelova certolizumabpegola ovisi o funkciji bubrega, ali ona nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Posebna klinička ispitivanja za ocjenu učinka oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku certolizumabpegola nisu provedena.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)

Posebna klinička ispitivanja u starijih bolesnika nisu provedena. Međutim, nije uočen učinak dobi tijekom populacijske farmakokinetičke analize u bolesnika s reumatoidnim artritisom među kojima je 78 ispitanika (13,2% populacije) bilo u dobi od 65 godina ili više, a najstariji ispitanik bio je u dobi od 83 godine. Nije zabilježen učinak dobi u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u odraslih bolesnika s plak psorijazom.

Spol

Nema učinka spola na farmakokinetiku certolizumabpegola. Kako se klirens smanjuje sa smanjenjem tjelesne težine, može se očekivati da sustavna izloženost certolizumabpegola u žena može općenito biti nešto veća.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Na osnovi podataka kliničkih ispitivanja faze II i III u bolesnika s reumatoidnim artritisom, populacijski odnos izloženosti i odgovora utvrđen je između prosječnih koncentracija u plazmi certolizumabpegola unutar intervala doziranja (C_{avg}) i djelotvornosti (prema definiciji bolesnika s ACR 20 odgovorom). Tipičan C_{avg} kojim se postiže polovica najveće vjerojatnosti ACR 20 odgovora (EC50) iznosio je 17 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 10-23 $\mu\text{g/ml}$). Slično tome, na osnovi podataka kliničkih ispitivanja faze III u bolesnika s psorijazom, populacijski odnos izloženosti i odgovora utvrđen je između koncentracija certolizumabpegola u plazmi i PASI-ja s EC90 od 11,1 $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ključna neklinička ispitivanja sigurnosti provedena su u makaki majmuna. U štakora i majmuna, pri dozama koje su bile veće nego one primjenjivane u ljudi, histopatologija je otkrila vakuolizaciju stanica, prisutnu prvenstveno u makrofagima, u brojnim organima (limfnim čvorovima, na mjestu primjene, slezeni, nadbubrežnoj žlijezdi, maternici, cerviksu, koroidnom pleksusu u mozgu te epitelnim stanicama koroidnog pleksusa). Vjerojatno je taj nalaz posljedica staničnog unosa dijela PEG molekule. *In vitro* funkcijska ispitivanja na ljudskim vakuoliziranim makrofagima pokazala su da su sve testirane funkcije očuvane. Ispitivanja u štakora pokazala su da se > 90% jednokratno primijenjenog PEG-a eliminira unutar 3 mjeseca mokraćom, koja je i glavni put izlučivanja.

Certolizumabpegol ne reagira križno s TNF-om glodavaca. Stoga su ispitivanja reprodukcije toksičnosti provedena s homolognim reagensom koji prepoznaje TNF štakora. Vrijednost tih podataka u evaluaciji rizika u ljudi može biti ograničena. Primjenom glodavcima prilagođenog pegiliranog Fab-a na TNF α štakora (cTN3 PF) nisu zabilježene nuspojave na zdravstveno stanje majke ili plodnost ženke, embrio-fetalne te perinatalne i postnatalne reproduktivne indekse u štakora nakon produžene TNF α supresije. U mužjaka štakora zabilježena je smanjena pokretljivost spermija te trend smanjivanja njihovog broja.

Ispitivanja distribucije pokazala su da je prolaz cTN3 PF-a kroz placentu i majčino mlijeko u fetalnu i neonatalnu cirkulaciju zanemariv. Certolizumabpegol se ne veže za humani neonatalni Fc receptor (FcRn). Podaci iz *ex vivo* modela zatvorenog – kružnog prijenosa kroz placentu u ljudi pokazuje nizak ili zanemariv prijenos u fetalni odjeljak. Povrh toga, pokusi transcitoze posredovane FcRn-om u stanicama transficiranim humanim FcRn-om pokazali su zanemariv prijenos (vidjeti dio 4.6).

Neklinička ispitivanja nisu pokazala mutagene ni klastogene učinke. Ispitivanja karcinogenosti za certolizumabpegol nisu provedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev acetat
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Vidjeti i dio 6.4 za rok valjanosti vezan uz čuvanje na sobnoj temperaturi do najviše 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Napunjene brizgalice mogu se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 10 dana, zaštićene od svjetlosti. Na kraju tog razdoblja napunjene brizgalice **moraju se upotrijebiti ili baciti.**

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena brizgalica (AutoClicks) volumena jedan ml (staklo tipa I) s klipom brizgalice (brombutilna guma) koja sadrži 200 mg certolizumabpegola. Zaštitni poklopac na igli načinjen je od stirensko-butadienske gume koja sadrži epoksipren, derivat lateksa prirodne gume (vidjeti dio 4.4).

Pakiranje od 2 napunjene brizgalice i 2 alkoholne vaticе, višestruko pakiranje koje sadrži 6 (3 pakiranja po 2) napunjenih brizgalica i 6 (3 pakiranja po 2) alkoholnih vatica, višestruko pakiranje koje sadrži 10 (5 pakiranja po 2) napunjenih brizgalica i 10 (5 pakiranja po 2) alkoholnih vatica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opsežne upute za pripremu i primjenu lijeka Cimzia u napunjenoj brizgalici dane su u uputi o lijeku.

Ovaj lijek je namijenjen samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/544/005

EU/1/09/544/006

EU/1/09/544/007

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 1. listopada 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16 svibnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

1. NAZIV LIJEKA

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u ulošku za dozator

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan uložak za dozator sadrži 200 mg certolizumabpegola u jednom ml.

Certolizumabpegol je rekombinantni Fab fragment humaniziranog protutijela protiv faktora nekroze tumora alfa (TNF α) eksprimiran u bakteriji *Escherichia coli* i konjugiran s polietilenglikolom (PEG).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra do opalescentna, bezbojna do žuta otopina. pH otopine je približno 4,7.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Cimzia je, u kombinaciji s metotreksatom (MTX), indicirana za:

- liječenje umjerenog do teškog, aktivnog reumatoidnog artritisa (RA) u odraslih bolesnika, u kojih odgovor na liječenje antireumatskim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD, eng. *disease-modifying antirheumatic drugs*), uključujući MTX, nije bio zadovoljavajući. Cimzia se može primjenjivati kao monoterapija kada bolesnik ne podnosi MTX ili kad nastavak liječenja MTX-om nije prikladan;
- liječenje teškog, aktivnog i progresivnog RA u odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni MTX-om ili drugim DMARD-ovima.

Rendgenske snimke su pokazale da Cimzia, kad se primjenjuje u kombinaciji s MTX-om, usporava progresiju oštećenja zgloba i poboljšava fizičku funkciju.

Aksijalni spondiloartritis

Cimzia je indicirana za liječenje odraslih bolesnika s teškim aktivnim aksijalnim spondiloartritisom kojeg čine:

Ankilozantni spondilitis (AS) (također poznat kao radiografski aksijalni spondiloartritis)

Odrasli s teškim aktivnim ankilozantnim spondilitisom koji su imali neprimjeren odgovor na, ili ne podnose nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Aksijalni spondiloartritis bez radiografskih dokaza AS-a (također poznat kao neradiografski aksijalni spondiloartritis)

Odrasli s teškim aktivnim aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskih dokaza AS-a, ali s objektivnim znakovima upale odnosno povišenim C-reaktivnim proteinom (CRP) i /ili magnetskom rezonancijom (MR), koji su imali neprimjeren odgovor na, ili ne podnose NSAIL-e.

Psorijatični artritis

Cimzia, u kombinaciji s MTX, indicirana je za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa u odraslih u kojih je odgovor na prethodnu DMARD terapiju bio neprimjeren.

Cimzia se može primjenjivati kao monoterapija kada bolesnik ne podnosi metotreksat ili kad nastavak liječenja metotreksatom nije prikladan.

Plak psorijaza

Cimzia je indicirana za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u odraslih koji su kandidati za sistemsku terapiju.

Za detalje o terapijskim učincima, vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja u kojima je Cimzia indicirana. Bolesnicima treba dati posebnu Karticu s podsjetnicima.

Doziranje

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis, aksijalni spondiloartritis, plak psorijaza

Udarna doza

Preporučena početna doza lijeka Cimzia za odrasle bolesnike jest 400 mg (koja se daje kao 2 supkutane injekcije od po 200 mg) u 0., 2. i 4. tjednu. Kod reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa, MTX treba nastaviti uzimati tijekom liječenja lijekom Cimzia, kada je to moguće.

Doza održavanja

Reumatoidni artritis

Nakon početne doze, preporučena doza održavanja lijeka Cimzia za odrasle bolesnike s reumatoidnim artritisom je 200 mg svaka 2 tjedna. Jednom kada je klinički odgovor potvrđen, može se razmotriti alternativna doza održavanja od 400 mg svaka 4 tjedna. MTX treba nastaviti uzimati tijekom liječenja lijekom Cimzia, kada je to moguće.

Aksijalni spondiloartritis

Nakon početne doze, preporučena doza održavanja lijeka Cimzia za odrasle bolesnike s aksijalnim spondiloartritisom je 200 mg svaka 2 tjedna ili 400 mg svaka 4 tjedna. Nakon najmanje jedne godine liječenja lijekom Cimzia u bolesnika s održanom remisijom može se razmotriti primjena smanjene doza održavanja od 200 mg svaka 4 tjedna (vidjeti dio 5.1)

Psorijatični artritis

Nakon početne doze, preporučena doza održavanja lijeka Cimzia za odrasle bolesnike s psorijatičnim artritisom je 200 mg svaka 2 tjedna. Jednom kada je klinički odgovor potvrđen, može se razmotriti alternativna doza održavanja od 400 mg svaka 4 tjedna. MTX treba nastaviti uzimati tijekom liječenja lijekom Cimzia, kada je to moguće.

Prema dostupnim podacima, za gore navedene indikacije, klinički se odgovor obično postiže unutar 12 tjedana od početka liječenja. U bolesnika u kojih nema terapijske koristi unutar prvih 12 tjedana odluku o nastavku terapije treba pažljivo razmotriti.

Plak psorijaza

Nakon početne doze, doza održavanja lijeka Cimzia za odrasle bolesnike s plak psorijazom je 200 mg svaka 2 tjedna. Doza od 400 mg svaka 2 tjedna može se razmotriti u bolesnika s nedovoljnim odgovorom (vidjeti dio 5.1).

Dostupni podaci, u odraslih bolesnika s plak psorijazom ukazuje kako se klinički odgovor obično postiže unutar 16 tjedana od početka liječenja. Treba dobro razmotriti nastavak terapije kod bolesnika

koji ne pokazuju dokaz terapijske koristi u prvih 16 tjedana liječenja. Kod nekih bolesnika s početnim djelomičnim odgovorom može doći do naknadnog poboljšanja uz nastavak liječenja i nakon 16 tjedana.

Propuštena doza

Bolesnicima koji su zaboravili dozu preporučuje se da sljedeću dozu lijeka Cimzia injiciraju čim se sjete i da nastave injicirati sljedeće doze kako su upućeni.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija (< 18 godina starosti)

Sigurnost i djelotvornost lijeka Cimzia u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)

Nije potrebna prilagodba doze. U populacijskim farmakokinetičkim analizama nije uočen utjecaj dobi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Cimzia nije ispitivana u ovim populacijama bolesnika. Nije moguće dati preporuke o doziranju (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Ukupan sadržaj (1 ml) uloška za dozator smije se primijeniti samo supkutanom injekcijom uz pomoć elektromehaničkog uređaja za injekciju pod nazivom „ava”. Mjesta prikladna za aplikaciju injekcije uključuju bedro ili trbuh.

Cimzia otopina za injekciju u ulošku za dozator namijenjena je samo za jednokratnu uporabu pomoću „ava” elektromehaničkog uređaja za injekciju. Nakon odgovarajuće vježbe tehnike injiciranja, bolesnici mogu sami injicirati lijek koristeći uložak za dozator za jednokratnu uporabu i „ava” elektromehanički uređaj za injekciju, ako njihov liječnik procijeni da je to prihvatljivo, i prema potrebi uz liječničko praćenje. Liječnik treba razgovarati s bolesnikom o tome koji oblik injekcija lijeka Cimzia je najprikladniji.

Inicijalna inačica elektromehaničkog uređaja za injekciju „ava” ne podržava primjenu doze održavanja od 400 mg svaka 2 tjedna (plak psorijaza) ili smanjenu dozu održavanja od 200 mg svaka 4 tjedna (aksijalni spondiloartritis); za bolesnike koji primaju ove doze održavanja, liječniku se savjetuje primjena „ava” Connect inačice elektromehaničkog uređaja za injekciju „ava” ili drugih oblika lijeka.

Kod primjene treba slijediti upute za uporabu navedene na kraju upute o lijeku i u korisničkom priručniku koji dolazi uz „ava” elektromehanički uređaj za injekciju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivna tuberkuloza ili druge teške infekcije kao što su sepsa ili oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.4).

Umjereno do teško zatajenje srca (NYHA stupnjevi III/IV) (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije

Prije, tijekom i poslije liječenja lijekom Cimzia bolesnike se mora strogo pratiti zbog znakova i simptoma infekcije uključujući tuberkulozu. Budući da eliminacija certolizumabpegola može trajati i do 5 mjeseci, praćenje treba nastaviti i tijekom tog razdoblja (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika s klinički značajnom aktivnom infekcijom, uključujući kronične ili lokalizirane infekcije, liječenje lijekom Cimzia ne smije se započeti dok infekcija nije pod kontrolom (vidjeti dio 4.3).

Bolesnike koji razviju novu infekciju tijekom liječenja lijekom Cimzia treba strogo nadzirati. Ako bolesnik razvije novu tešku infekciju, primjenu lijeka Cimzia treba prekinuti dok infekcija ne bude pod kontrolom. Liječnici moraju biti oprezni s primjenom lijeka Cimzia u bolesnika s anamnezom ponavljajuće ili oportunističke infekcije, odnosno u bolesnika čije je zdravstveno stanje predisponirajuće za pojavu infekcija, uključujući istodobnu primjenu imunosupresivnih lijekova.

U bolesnika s reumatoidnim artritisom, zbog njihove osnovne bolesti i pratećih lijekova koje uzimaju, infekcija se ne mora manifestirati tipičnim simptomima uključujući vrućicu. Stoga je rano otkrivanje svake infekcije, a posebno ozbiljnih infekcija s atipičnom kliničkom slikom, iznimno važno kako bi se spriječilo kašnjenje u postavljanju dijagnoze i započinjanju liječenja.

Ozbiljne infekcije, uključujući sepsu i tuberkulozu (uključujući milijarni, diseminirani i ekstrapulmonarni oblik bolesti) te oportunističke infekcije (npr. histoplazmoza, nokardioza i kandidijaza) zabilježene su u bolesnika tijekom primanja lijeka Cimzia. Neki od tih slučajeva bili su s fatalnim ishodom.

Tuberkuloza

Prije započinjanja terapije lijekom Cimzia svi bolesnici moraju se testirati na aktivnu i inaktivnu (latentnu) tuberkuloznu infekciju. To ispitivanje treba uključivati detaljnu anamnezu za bolesnike s tuberkulozom u osobnoj anamnezi, s mogućim prethodnim kontaktima s bolesnicima s aktivnom tuberkulozom te onih koji su prethodno uzimali i/ili trenutno uzimaju imunosupresivnu terapiju. U svih bolesnika treba napraviti odgovarajuće testove probira kao što je tuberkulinski kožni test ili rendgenska snimka pluća (u skladu s lokalnim preporukama). Preporučuje se da se rezultati tih testova zabilježe na Karticu s podsjetnicima za bolesnike. Liječnici koji propisuju lijek podsjećaju se na mogućnost lažno negativnih rezultata tuberkulinskog kožnog testa, posebno u bolesnika koji su teško bolesni ili imunokompromitirani.

Ako se aktivna tuberkuloza dijagnosticira prije ili tijekom liječenja, terapija lijekom Cimzia se ne smije započeti i mora se odmah prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Ako se sumnja na inaktivnu (latentnu) tuberkulozu, treba se konzultirati s liječnikom koji ima iskustva u liječenju tuberkuloze. U svim situacijama koje su navedene dalje u tekstu treba oprezno procijeniti odnos koristi i rizika od terapije lijekom Cimzia.

Ako se dijagnosticira latentna tuberkuloza, mora se započeti s odgovarajućom antituberkuloznom terapijom prije nego se započne liječenje lijekom Cimzia, u skladu s lokalnim preporukama. Prije nego se započne liječenje lijekom Cimzia treba razmotriti primjenu antituberkulozne terapije u bolesnika koji u osobnoj anamnezi imaju latentnu ili aktivnu tuberkulozu te u njih nije moguće potvrditi da je provedeno odgovarajuće liječenje, odnosno u bolesnika koji imaju značajne čimbenike rizika za tuberkulozu unatoč negativnom rezultatu testa na latentnu tuberkulozu. Prije započinjanja liječenja lijekom Cimzia treba razmotriti provedbu biološkog testa za dokaz tuberkuloze ako postoji bilo kakva sumnja na latentnu tuberkuloznu infekciju, neovisno o BCG-vakcinaciji.

Unatoč prethodnom ili konkomitantnom profilaktičkom liječenju tuberkuloze, pojavili su se slučajevi aktivne tuberkuloze u bolesnika liječenih TNF-antagonistima, uključujući lijek Cimzia. Neki bolesnici koji su uspješno liječeni od aktivne tuberkuloze ponovno su razvili tuberkulozu tijekom liječenja lijekom Cimzia.

Bolesnike treba savjetovati da zatraže liječnički savjet ako se tijekom ili nakon liječenja lijekom Cimzia pojave znakovi/simptomi koji upućuju na tuberkuloznu infekciju (npr. dugotrajni kašalj, onemogućnost/gubitak tjelesne težine, blago povišena tjelesna temperatura, bezvoljnost).

Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV)

Reaktivacija hepatitisa B pojavila se u bolesnika kroničnih nositelja tog virusa (tj. pozitivni na površinski antigen) koji su primali TNF-antagoniste, uključujući certolizumabpegol. Neki slučajevi imali su fatalni ishod.

Prije početka liječenja lijekom Cimzia bolesnike treba testirati na HBV infekciju. Za bolesnike koji su pozitivni na HBV infekciju preporučuje se konzultacija s liječnikom specijalistom koji ima iskustva u liječenju hepatitisa B.

U nositelja HBV-a koji trebaju liječenje lijekom Cimzia treba strogo pratiti pojavu znakova i simptoma aktivne HBV infekcije tijekom terapije i nekoliko mjeseci nakon završetka terapije. Nisu dostupni odgovarajući podaci o liječenju bolesnika koji su nositelji HBV-a, a koji uz terapiju TNF-antagonistima kombiniraju antivirusnu terapiju kako bi se spriječila reaktivacija HBV-a. U bolesnika u kojih je nastupila reaktivacija HBV-a, primjenu lijeka Cimzia treba odmah prekinuti i započeti učinkovito antivirusna terapija uz odgovarajuće potporno liječenje.

Maligne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Potencijalna uloga terapije TNF-antagonistima u razvoju malignih bolesti nije poznata. Potreban je oprez kad se razmatra terapija TNF-antagonistima u bolesnika koji u anamnezi imaju malignu bolest ili kada se razmatra nastavak liječenja u bolesnika u kojih se maligna bolest javila tijekom liječenja.

Prema dosadašnjim spoznajama ne može se isključiti mogući rizik za razvoj limfoma, leukemije ili drugih malignih bolesti u bolesnika koji su liječeni TNF-antagonistima.

U kliničkim ispitivanjima s lijekom Cimzia i drugim TNF-antagonistima zabilježeno je više slučajeva limfoma i drugih malignih bolesti među bolesnicima koji su primali TNF-antagoniste nego u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.8). U postmarketinškom razdoblju među bolesnicima koji su liječeni TNF-antagonistima zabilježeni su slučajevi leukemije. U bolesnika s reumatoidnim artritisom, u kojih je upalna bolest dugotrajna i visoko aktivna, postoji povećani rizik za razvoj limfoma i leukemije, što otežava procjenu rizika.

Nisu provedena ispitivanja koja uključuju bolesnike s malignom bolesti u anamnezi ili bolesnike u kojih se razvila maligna bolest tijekom primjene lijeka Cimzia te su nastavili liječenje.

Rak kože

U bolesnika liječenih TNF-antagonistima uključujući certolizumabpegol prijavljeni su melanom i karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se periodički pregled kože, osobito za bolesnike s rizičnim faktorima za rak kože.

Pedijatrijske maligne bolesti

U postmarketinškom razdoblju zabilježena je pojava malignih bolesti, neke s fatalnim ishodom, u djece, adolescenata i mlađih odraslih (do 22 godine starosti) koji su liječeni TNF-antagonistima (terapija je započeta u dobi ≤ 18 godina starosti). Otprilike polovica slučajeva bili su limfomi. Ostali slučajevi bile su različite maligne bolesti, a uključivale su rijetke maligne bolesti obično povezane s imunosupresijom. Ne može se isključiti rizik razvoja maligne bolesti u djece i adolescenata liječenih TNF-antagonistima.

Prijavljeni su postmarketinški slučajevi hepatospleničkog limfoma T-stanica (HSTCL) u bolesnika liječenih s TNF-antagonistima. Ovaj rijetki tip limfoma T-stanica ima vrlo agresivan tijek bolesti i često je fatalan. Većina prijavljenih slučajeva javila se u adolescenata i mlađih odraslih ljudi s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom. Gotovo su svi bolesnici istodobno liječeni imunosupresivima azatioprinom i/ili 6-merkaptopurinom i TNF-antagonistom nakon ili prije

dijagnoze. Ne može se isključiti rizik razvoja hepatospleničkog limfoma T-stanica u bolesnika liječenih lijekom Cimzia.

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

U eksploratornom kliničkom ispitivanju koje je vrednovalo primjenu drugog TNF-antagonista, infliksimaba, u bolesnika s umjerenom do teškom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) zabilježeno je više malignih bolesti, većinom pluća ili glave i vrata, u bolesnika koji su liječeni infliksimabom u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika. Svi su bolesnici prije bili teški pušači. Stoga je potreban oprez kod primjene bilo kojeg TNF-antagonista u bolesnika s KOPB-om kao i u bolesnika s povećanim rizikom za razvoj maligne bolesti zbog teškog pušenja.

Kongestivno zatajenje srca

Cimzia je kontraindicirana kod umjerenog do teškog zatajenja srca (vidjeti dio 4.3). U kliničkom ispitivanju s drugim TNF-antagonistom zabilježeno je pogoršanje kongestivnog zatajenja srca te povećana smrtnost zbog kongestivnog zatajenja srca. Slučajevi kongestivnog zatajenja srca također su zabilježeni i u bolesnika s reumatoidnim artritismom koji su primali lijek Cimzia. Lijek Cimzia treba s oprezom primjenjivati u bolesnika s blagim zatajenjem srca (NYHA stupanj I/II). Liječenje lijekom Cimzia mora se odmah prekinuti u bolesnika koji razviju nove simptome ili im se pogoršaju simptomi kongestivnog zatajenja srca.

Hematološke reakcije

Tijekom primjene TNF-antagonista rijetko su zabilježeni slučajevi pancitopenije, uključujući aplastičnu anemiju. Tijekom liječenja lijekom Cimzia zabilježene su nuspojave hematološkog sustava, uključujući klinički značajnu citopeniju (kao što su leukopenija, pancitopenija, trombocitopenija) (vidjeti dio 4.8). Sve bolesnike treba savjetovati da potraže hitnu liječničku pomoć ako tijekom liječenja lijekom Cimzia razviju znakove i simptome koji upućuju na poremećaj krvne slike ili infekciju (npr. dugotrajnu vrućicu, sklonost modricama, krvarenje, bljedilo). U bolesnika u kojih su potvrđene značajne hematološke abnormalnosti treba razmisliti o prekidu terapije lijekom Cimzia.

Neurološki događaji

Primjena TNF-antagonista povezana je s rijetkim slučajevima pojave novih ili egzacerbacije postojećih kliničkih simptoma i/ili radiografskih dokaza demijelinizirajuće bolesti, uključujući multiplu sklerozu. Prije početka terapije lijekom Cimzia u bolesnika s postojećim ili nedavnim nastankom demijelinizirajućih poremećaja treba pažljivo procijeniti koristi i rizike liječenja TNF-antagonistima. U bolesnika liječenih lijekom Cimzia zabilježeni su rijetki slučajevi neuroloških poremećaja, uključujući napadaje, neuritis i perifernu neuropatiju.

Preosjetljivost

Tijekom primjene lijeka Cimzia rijetko su zabilježene teške reakcije preosjetljivosti. Neke od tih reakcija su se pojavile nakon prve primjene lijeka Cimzia. Ako se pojave teške reakcije, primjenu lijeka Cimzia treba odmah prekinuti i započeti odgovarajuću terapiju.

Nema dovoljno podataka o primjeni lijeka Cimzia u bolesnika u kojih se prethodno javila teška reakcija preosjetljivosti na primjenu nekog drugog TNF-antagonista; u tih bolesnika potreban je oprez.

Osjetljivost na lateks

Zaštitni poklopac na igli unutar uklonjivog zatvarača napunjenog uloška za dozator Cimzia sadrži derivat lateksa prirodne gume (vidjeti dio 6.5). Kontakt s lateksom prirodne gume može izazvati teške alergijske reakcije u osoba koje su osjetljive na lateks. Do sada nije otkriven antigenski protein lateksa u uklonjivom zaštitnom poklopcu na igli napunjenog uloška za dozator Cimzia. Međutim, u osoba osjetljivih na lateks ne može se potpuno isključiti potencijalni rizik od reakcija preosjetljivosti.

Imunosupresija

Budući da faktor nekroze tumora (TNF) posreduje u upali i modulira stanične imunološke odgovore, postoji mogućnost da TNF-antagonisti, uključujući i lijek Cimzia, uzrokuju imunosupresiju, djelujući na obranu domaćina protiv infekcija i malignih bolesti.

Autoimunost

Liječenje lijekom Cimzia može dovesti do stvaranja antinuklearnih protutijela (ANA) te, manje često, do razvoja sindroma nalik lupusu (vidjeti dio 4.8). Nije poznat utjecaj dugotrajnog liječenja lijekom Cimzia na razvoj autoimunih bolesti. Ako se u bolesnika tijekom liječenja lijekom Cimzia pojave simptomi koji ukazuju na sindrom nalik lupusu, liječenje se mora prekinuti. Cimzia nije posebno ispitivana u populaciji s lupusom (vidjeti dio 4.8).

Cijepljenja

Bolesnici liječeni lijekom Cimzia mogu se cijepiti, ali ne živim cjepivima. U bolesnika koji primaju lijek Cimzia nema podataka o odgovoru na cijepljenje živim cjepivima niti o sekundarnom prijenosu infekcije nakon primjene živog cjepiva. Živa cjepiva ne smiju se primjenjivati istodobno s lijekom Cimzia.

U placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju bolesnika s reumatoidnim artritismom uočen je sličan odgovor protutijela pri liječenju lijekom Cimzia i primanju placeba, kada su istodobno s lijekom Cimzia primijenjeni polisaharidno cjepivo protiv pneumokoka i cjepivo protiv gripe. Bolesnici koji su istodobno primali lijek Cimzia i metotreksat imali su smanjeni humoralni odgovor u usporedbi s bolesnicima koji su primali samo lijek Cimzia. Klinički značaj toga nije poznat.

Istodobna primjena s drugim biološkim lijekovima

Zabilježene su teške infekcije i neutropenija u kliničkim ispitivanjima s istodobnom primjenom anakinre (antagonist interleukina-1) ili abatacepta (CD28 modulator) i drugog TNF-antagonista, etanercepta, bez dodatne koristi u odnosu na liječenje samo TNF-antagonistom. Zbog prirode neželjenih događaja koji su uočeni tijekom primjene kombinacije nekog TNF-antagonista i abatacepta ili anakinre, slične toksične učinke može uzrokovati i kombinacija anakinre ili abatacepta i drugih TNF-antagonista. Stoga se primjena certolizumabpegola u kombinaciji s anakinrom ili abataceptom ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Kirurški zahvat

Podaci o sigurnosti primjene lijeka Cimzia u bolesnika koji moraju na kirurški zahvat ograničeni su. Kad se planira kirurški zahvat, treba uzeti u obzir da je poluvijek certolizumabpegola 14 dana. Bolesnika koji mora na zahvat tijekom liječenja lijekom Cimzia treba strogo pratiti zbog mogućnosti pojave infekcija te poduzeti odgovarajuće mjere.

Test za određivanje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV)

U bolesnika koji se liječe lijekom Cimzia uočena je interferencija s određenim testovima koagulacije. Cimzia može uzrokovati lažno povišene rezultate APTV testa u bolesnika bez poremećaja koagulacije. Taj učinak je uočen kod PTV-Lupus Antikoagulant (LA) testa i STA-PTT (engl. *Standard Target Activated Partial Thromboplastin time*) automatiziranih testova Diagnostice Stago, te tekućih HemosIL APTV-SP i liofiliziranih HemosIL silicijskih testova Instrumentation Laboratoriesa. Drugi APTV testovi također mogu biti promijenjeni. Nema dokaza da terapija lijekom Cimzia ima utjecaja na koagulaciju *in vivo*. Nakon što bolesnici prime lijek Cimzia, treba s oprezom tumačiti abnormalne rezultate koagulacije. Nije uočena interferencija s testovima za određivanje trombinskog vremena (TV) i protrombinskog vremena (PV).

Stariji bolesnici

Iako je iskustvo ograničeno, u kliničkim je ispitivanjima incidencija infekcija u ispitanika u dobi ≥ 65 godina starosti bila naizgled veća nego u mlađih ispitanika. Pri liječenju starijih bolesnika potreban je oprez, a osobito pozornost treba obratiti na pojavu infekcija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno liječenje s metotreksatom, kortikosteroidima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) i analgeticima nije pokazalo nikakav utjecaj na farmakokinetiku certolizumabpegola na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza.

Kombinacija certolizumabpegola s anakinrom ili abataceptom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena lijeka Cimzia i metotreksata nije imala značajnog učinka na farmakokinetiku metotreksata. Usporedba ispitivanja pokazala je da farmakokinetika certolizumabpegola odgovara onoj koja je prethodno opažena u zdravih ispitanika.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Potrebno je razmotriti primjenu odgovarajuće kontracepcije za žene reproduktivne dobi. Za žene koje planiraju trudnoću, potrebno je razmotriti kontinuiranu kontracepciju tijekom 5 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Cimzia zbog brzine njezine eliminacije (vidjeti dio 5.2), ali potrebno je također uzeti u obzir potrebu za liječenjem žene (vidjeti u nastavku).

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci u više od 500 trudnica izloženih lijeku Cimzia s poznatim ishodima trudnoće, koji su uključivali više od 400 trudnoća izloženih tijekom prvog trimestra, ne ukazuju na malformacijski učinak lijeka Cimzia. Međutim, dostupno kliničko iskustvo je previše ograničeno da bi se, uz razumnu pouzdanost, moglo zaključiti da nema povećanog rizika povezanog s primjenom lijeka Cimzia tijekom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama u kojima su korišteni anti-TNF α štakora nisu pokazala dokaze smanjene plodnosti ili štetan utjecaj na plod. Međutim, ti podaci ne zadovoljavaju procjenu moguće reproduktivne toksičnosti u ljudi (vidjeti dio 5.3). Zbog inhibicije TNF α Cimzia primijenjena tijekom trudnoće može utjecati na imunološki odgovor novorođenčeta.

Cimzia se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je to klinički potrebno.

Neklinička ispitivanja pokazala su nisku ili zanemarivu razinu prijenosa homolognog Fab fragmenta certolizumabpegola (ne Fc regije) kroz placentu (vidjeti dio 5.3).

U kliničkom ispitivanju 16 žena je bilo liječeno certolizumabpegolom (200 mg svaka 2 tjedna ili 400 mg svaka 4 tjedna) tijekom trudnoće. Koncentracije certolizumabpegola u plazmi izmjerene u 14 novorođenčadi pri rođenju bile su ispod granice kvantifikacije u 13 uzoraka, jedna je iznosila 0,042 $\mu\text{g/ml}$ uz omjer koncentracije u plazmi dojenčadi/majke pri rođenju od 0,09 %. U 4. tjednu i 8. tjednu koncentracije u plazmi kod sve dojenčadi bile su ispod granice kvantifikacije. Klinička značajnost niskih razina certolizumabpegola za dojenčad nije poznata. Preporučuje se pričekati najmanje 5 mjeseci nakon posljednje primjene lijeka Cimzia kod majke tijekom trudnoće prije primjene živih ili živih atenuiranih cjepiva (npr. cjepivo BCG), osim ako korist cjepiva jasno ne premašuje teoretski rizik za primjenu živih ili živih atenuiranih cjepiva u dojenčadi.

Dojenje

U kliničkom ispitivanju u 17 dojilja liječenih lijekom Cimzia uočen je minimalan prijenos certolizumabpegola iz plazme u majčino mlijeko. Postotak doze certolizumabpegola kod majke koji dospijeva u dojenče tijekom razdoblja od 24 sata bio je procijenjen na 0,04% do 0,30%. Povrh toga, budući da je certolizumabpegol protein koji se razgrađuje u probavnom sustavu nakon primjene kroz usta, očekuje se da će apsolutna bioraspoloživost biti vrlo niska u dojene djece.

Posljedično, Cimzia se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

U mužjaka glodavaca uočeni su učinci na pokretljivost spermija i trend smanjivanja broja spermija, no bez očiglednog utjecaja na plodnost (vidjeti dio 5.3).

U kliničkom ispitivanju koje je ocjenjivalo učinak certolizumabpegola na parametre kakvoće sjemena, 20 zdravih muških ispitanika je randomizirano za primanje jednokratne supkutane doze 400 mg certolizumabpegola ili placeba. Tijekom 14-tjednog praćenja, u usporedbi s placebom, nisu primijećeni učinci liječenja certolizumabpegolom na parametre kakvoće sjemena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cimzia može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka Cimzia može se javiti omaglica (uključujući vrtoglavicu, poremećaj vida i umor) (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Reumatoidni artritis

Cimzia je ispitivana u 4049 bolesnika s reumatoidnim artritismom u kontroliranim i otvorenim ispitivanjima u trajanju do 92 mjeseca.

U placebo kontroliranim ispitivanjima trajanje izloženosti bolesnika u skupini koja je primala lijek Cimzia bilo je otprilike 4 puta duže u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Ova razlika u izloženosti primarno je posljedica veće vjerojatnosti da bolesnici u placebo skupini ranije prekinu liječenje. U ispitivanjima RA-I i RA-II dodatno je bilo zadano da se bolesnicima koji ne reagiraju na liječenje ono prekine u 16. tjednu, a većina tih bolesnika bila je u placebo skupini.

Udio bolesnika kojima je liječenje prekinuto zbog neželjenih događaja tijekom kontroliranih ispitivanja bio je 4,4% u skupini koja je liječena lijekom Cimzia i 2,7% u skupini koja je primala placebo.

Prema klasifikaciji nuspojava prema organskim sustavima najčešće nuspojave bile su infekcije i infestacije; opisane u 14,4% bolesnika koji su primali lijek Cimzia, odnosno 8,0% bolesnika na placebo, opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene u 8,8% bolesnika koji su primali lijek Cimzia te 7,4% bolesnika na placebo, te poremećaji kože i potkožnog tkiva u 7,0% bolesnika koji su primali lijek Cimzia i 2,4% bolesnika na placebo.

Aksijalni spondiloartritis

Cimzia je najprije ispitivana u 325 bolesnika s aktivnim aksijalnim spondiloartritismom (uključujući ankilozantni spondilitis i neradiografski aksijalni spondiloartritis) u kliničkom ispitivanju AS001 u trajanju do 4 godine, koje je uključivalo 24-tjednu placebo kontroliranu fazu iza koje je slijedilo 24-tjedno razdoblje primjene zaslijepljene doze i 156-tjedno razdoblje otvorenog liječenja. Cimzia je zatim ispitivana u 317 bolesnika s neradiografskim aksijalnim spondiloartritismom u placebo kontroliranom ispitivanju tijekom 52 tjedna (AS0006). Cimzia je također ispitivana u bolesnika s aksijalnim spondiloartritismom (uključujući ankilozantni spondilitis i neradiografski aksijalni spondiloartritis) u kliničkom ispitivanju u trajanju do 96 tjedana, koje je uključivalo početnu fazu (*run-in*) s otvorenim liječenjem u trajanju od 48 tjedana (N = 736), a zatim placebo kontroliranu fazu u trajanju od 48 tjedana (N = 313) za bolesnike s održanom remisijom (C-OPTIMISE). Cimzia je također ispitivana u 96-tjednom otvorenom ispitivanju na 89 bolesnika s axSpA s anamnezom dokumentiranog razbuktavanja prednjeg uveitisa. U sva četiri ispitivanja, sigurnosni profil za ove bolesnike bio je u skladu sa sigurnosnim profilom za reumatoidni artritis i prethodnim iskustvom s lijekom Cimzia.

Psorijatični artritis

Cimzia je ispitivana u 409 bolesnika s psorijatičnim artritismom u kliničkom ispitivanju PsA001 u trajanju do 4 godine, koje je uključivalo 24-tjednu placebo kontroliranu fazu iza koje je slijedilo 24-tjedno razdoblje primjene zaslijepljene doze i 168-tjedno razdoblje otvorenog liječenja. Sigurnosni profil za bolesnike s psorijatičnim artritismom liječenih lijekom Cimzia bio je u skladu sa sigurnosnim profilom za reumatoidni artritis i prethodnim iskustvom s lijekom Cimzia.

Plak psorijaza

Cimzia se ispitivala na 1112 bolesnika s psorijazom, u kontroliranim i otvorenim ispitivanjima u trajanju do 3 godine. U programu faze III, nakon razdoblja početka liječenja i razdoblja održavanja slijedilo je 96-tjedno razdoblje otvorenog liječenja (vidjeti dio 5.1). Dugoročni sigurnosni profil lijeka

Cimzia u dozi od 400 mg svaka 2 tjedna i lijeka Cimzia u dozi od 200 mg svaka 2 tjedna u pravilu je bio sličan i u skladu s dosadašnjim iskustvom s lijekom Cimzia.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima do 16. tjedna, omjer bolesnika s ozbiljnim štetnim događajima bio je 3,5% za lijek Cimzia, a 3,7% za placebo.

Udio bolesnika kojima je liječenje prekinuto zbog štetnih događaja tijekom kontroliranih ispitivanja bio je 1,5% u skupini koja je liječena lijekom Cimzia i 1,4% u skupini koja je primala placebo.

Prema klasifikaciji nuspojava prema organskim sustavima najčešće nuspojave prijavljene do 16. tjedna bile su infekcije i infestacije, prijavljene u 6,1% bolesnika koji su primali lijek Cimzia odnosno 7% bolesnika na placebo, opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene u 4,1% bolesnika koji su primali lijek Cimzia te 2,3% bolesnika na placebo, te poremećaji kože i potkožnog tkiva u 3,5% bolesnika koji su primali lijek Cimzia i 2,8% bolesnika na placebo.

Tabeliran popis nuspojava

Nuspojave koje se primarno temelje na iskustvu iz placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja i slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet za koje je povezanost s primjenom lijeka Cimzia ocijenjena najmanje kao moguća, navedene su u Tablici 1 u nastavku prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava. Kategorije učestalosti definirane su kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom prema smanjenju ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave u kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom praćenju

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	često	bakterijske infekcije (uključujući apsces), virusne infekcije (uključujući herpes zoster, papilomavirus, influencu)
	manje često	sepsa (uključujući multiorgansko zatajenje, septički šok), tuberkuloza (uključujući milijarni, diseminirani i ekstrapulmonarni oblik bolesti), gljivične infekcije (uključujući oportunističke)
Dobročudne, zloćudne i nespacificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	manje često	maligne bolesti krvi i limfnog sustava (uključujući limfom i leukemiju), tumori solidnih organa, nemelanomski kožni tumori, prekancerozne lezije (uključujući oralnu leukoplakiju, melanocitni madež), dobroćudni tumori i ciste (uključujući kožni papilom)
	rijetko	gastrointestinalni tumori, melanom
	nepoznato	karcinom Merkelovih stanica*, Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	eozinofilni poremećaji, leukopenija (uključujući neutropeniju, limfopeniju)
	manje često	anemija, limfadenopatija, trombocitopenija, trombocitoza
	rijetko	pancitopenija, splenomegalija, eritrocitoza, abnormalnosti morfologije bijelih krvnih stanica
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	vaskulitisi, lupus eritematosus, preosjetljivost na lijek (uključujući anafilaktički šok), alergijske reakcije, pozitivna auto-protutijela
	rijetko	angioneurotski edem, sarkoidoza, serumska bolest, panikulitis (uključujući nodozni eritem), pogoršanje simptoma dermatomiozitisa**
Endokrini poremećaji	rijetko	poremećaji u radu štitnjače
Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često	neravnoteža elektrolita, dislipidemija, poremećaji apetita, promjene tjelesne težine

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
	rijetko	hemosideroza
Psihijatrijski poremećaji	manje često	anksioznost i poremećaji raspoloženja (uključujući pripadajuće simptome)
	rijetko	pokušaj samoubojstva, delirij, duševni poremećaji
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolje (uključujući migrenu), poremećaji osjeta
	manje često	periferne neuropatije, omaglica, tremor
	rijetko	konvulzije, upala kranijalnog živca, poremećaj koordinacije ili ravnoteže
	nepoznato	multipla skleroza*, Guillain-Barréov sindrom*
Poremećaji oka	manje često	poremećaji vida (uključujući slabljenje vida), upala oka i očnog kapka, poremećaji suzenja
Poremećaji uha i labirinta	manje često	tinitus, vrtoglavica
Srčani poremećaji	manje često	kardiomiopatije (uključujući zatajenje srca), ishemijski poremećaji koronarnih arterija, aritmije (uključujući fibrilaciju atrijsku), palpitacije
	rijetko	perikarditis, atrioventrikularni blok
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija
	manje često	hemoragija ili krvarenje (na različitim mjestima), hiperkoagulacija (uključujući tromboflebitis, plućnu emboliju), sinkopa, edem (uključujući periferni i edem lica), ekhimoze (uključujući hematome, petehije)
	rijetko	cerebrovaskularni inzult, arterioskleroza, Raynaudov fenomen, livedo reticularis, teleangiectazija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	manje često	astma i s njom povezani simptomi, pleuralni izljev i prateći simptomi, kongestija i upala dišnih puteva, kašalj
	rijetko	intersticijska upala pluća, pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina
	manje često	ascites, gastrointestinalne ulceracije i perforacije, upala gastrointestinalnog trakta (na različitim mjestima), stomatitis, dispepsija, distenzija abdomena, suha usta i ždrijelo
	rijetko	odinofagija, povećani motilitet
Poremećaji jetre i žuči	često	hepatitis (uključujući povećane razine jetrenih enzima)
	manje često	poremećaji jetre (uključujući cirozu), kolestaza, povećane razine bilirubina u krvi
	rijetko	kolelitijaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
	manje često	alopecija, nova pojava ili pogoršanje psorijaze (uključujući pustularnu psorijazu dlanova i stopala) i s njom povezana stanja, dermatitis i ekcem, poremećaj žlijezda znojnice, kožni vried, fotoosjetljivost, akne, promjene boje kože, suha koža, poremećaji noktiju i ležišta nokta
	rijetko	eksfolijacija i deskvamacija kože, bulozne promjene kože, poremećaji strukture dlaka, Stevens-Johnsonov sindrom**, multiformni eritem**, lihenoidne reakcije
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	poremećaji mišića, povećanje razine kreatin fosfokinaze u krvi

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	oštećenje funkcije bubrega, krv u mokraći, poremećaji mokraćnog mjehura i uretre
	rijetko	nefropatija (uključujući nefritis)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	poremećaji menstrualnog ciklusa i krvarenja iz maternice (uključujući amenoreju), poremećaji dojki
	rijetko	spolna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	pireksija, bol (na različitim mjestima), astenija, pruritus (na različitim mjestima), reakcije na mjestu primjene
	manje često	zimica, bolest nalik influenci, poremećen osjet temperature, noćno znojenje, navale crvenila
	rijetko	fistula (na različitim mjestima)
Pretrage	manje često	povišene razine alkalne fosfataze u krvi, produženo vrijeme koagulacije
	rijetko	povećane razine urične kiseline u krvi
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	manje često	ozljede na koži, usporeno zacjeljivanje

*Ti su događaji povezani sa skupinom TNF-antagonista, no njihova incidencija s certolizumabpegolom nije poznata.

**Ti su događaji povezani sa skupinom TNF antagonista.

Tijekom liječenja lijekom Cimzia u drugim indikacijama manje često zabilježene su i sljedeće nuspojave: gastrointestinalna stenoza i opstrukcije, pogoršanje općeg fizičkog zdravlja, spontani pobačaj i azoospermija.

Opis izdvojenih nuspojava

Infekcije

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa stopa incidencije novih slučajeva infekcija među bolesnicima liječenih lijekom Cimzia bila je 1,03 bolesnik/godina, odnosno u skupini koja je primala placebo skupini 0,92 bolesnik/godina. Infekcije su se primarno sastojale od infekcija gornjih dijelova dišnog sustava, infekcija mokraćnih puteva, infekcija donjeg dijela dišnog sustava i infekcija herpes virusom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa bilo je više novih slučajeva ozbiljnih infekcija u skupini liječenoj lijekom Cimzia (0,07 na bolesnik-godinu; sve doze) u usporedbi s placebom (0,02 na bolesnik-godinu). Najčešće ozbiljne infekcije uključivale su upalu pluća i tuberkulozne infekcije. Ozbiljne infekcije također su uključivale invazivne oportunističke infekcije (npr. pneumocistozu, gljivični ezofagitis, nokardiozu i diseminirani oblik herpes zoster infekcije). Nema dokaza o povećanom riziku od infekcija zbog produljene izloženosti liječenju (vidjeti dio 4.4).

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima psorijaze stopa incidencije novih slučajeva infekcija među svim bolesnicima liječenih lijekom Cimzia bila je 1,37 po bolesnik-godini, odnosno u skupini koja je primala placebo 1,59 po bolesnik-godini. Infekcije su se primarno sastojale od infekcija gornjih dijelova dišnog sustava i virusnih infekcija (uključujući herpes infekcije). Incidencija ozbiljnih infekcija bila je 0,02 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih lijekom Cimzia. U bolesnika liječenih placebom nisu opisane ozbiljne infekcije. Nema dokaza o povećanom riziku od infekcija zbog produljene izloženosti liječenju.

Maligne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Izostavljajući nemelanomske kožne tumore, tijekom kliničkih ispitivanja s lijekom Cimzia u bolesnika s RA-om, u kojima je liječeno ukupno 4049 bolesnika, što znači 9277 bolesnik-godina, zabilježen je 121 slučaj malignih bolesti, uključujući 5 slučaja limfoma. Stopa incidencije slučajeva limfoma u kliničkim ispitivanjima s lijekom Cimzia u bolesnika s reumatoidnim artritisom bila je 0,05 na 100 bolesnik-godina, a stopa incidencije melanoma 0,08 na 100 bolesnik-godina (vidjeti dio 4.4). U fazi III kliničkog ispitivanja psorijatičnog artritisa također je zabilježen jedan slučaj limfoma.

Izostavljajući nemelanomske kožne tumore, 11 slučajeva malignih bolesti, uključujući 1 slučaj limfoma, zabilježeno je tijekom kliničkih ispitivanja lijeka Cimzia za liječenje psorijaze, tijekom kojih je liječeno ukupno 1112 bolesnika, što znači 2300 bolesnik-godina.

Autoimunost

U ključnim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, tijekom liječenja lijekom Cimzia 16,7% ispitanika koji su na početku liječenja bili ANA negativni razvili su pozitivni ANA titar, u usporedbi s 12% ispitanika u placebo skupini. Od ispitanika koji su na početku bili negativni na anti-dsDNA protutijela 2,2% je razvilo pozitivni titar anti-dsDNA protutijela u skupini koja je liječena lijekom Cimzia, u odnosu na 1,0% ispitanika u placebo skupini. U oba placebom kontrolirana klinička ispitivanja i u otvorenim kliničkim praćenjima bolesnika s reumatoidnim artritisom rijetko su zabilježeni slučajevi sindroma nalik lupusu. Bilo je rijetkih izvješća o drugim stanjima koja su posredovana imunim mehanizmima; uzročna povezanost s lijekom Cimzia nije nađena. Utjecaj dugotrajnog liječenja lijekom Cimzia na razvoj autoimune bolesti nije poznat.

Reakcije na mjestu primjene

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa 5,8% bolesnika liječenih lijekom Cimzia razvilo je reakciju na mjestu primjene kao što su eritem, svrbež, hematoma, bol, oticanje ili modrice u usporedbi sa 4,8% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Bol na mjestu primjene zabilježena je u 1,5% bolesnika liječenih lijekom Cimzia, bez slučajeva koji su doveli do prekida liječenja.

Povećanje razine kreatin fosfokinaze

Učestalost povećanja razine kreatin fosfokinaze (CPK) općenito je bila veća u bolesnika s axSpA u usporedbi s populacijom s RA. Učestalost je bila povećana u bolesnika koji su primali placebo (2,8% naspram 0,4% u populaciji s axSpA odnosno RA) kao i u bolesnika liječenih lijekom Cimzia (4,7% naspram 0,8% u populaciji s axSpA odnosno RA). Povećanja razine CPK u ispitivanju axSpA su bila uglavnom blaga do umjerena, prolazne prirode i nepoznate kliničke značajnosti bez slučajeva koji bi doveli do prekida primjene.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja nije uočena toksičnost koja bi ograničavala dozu. Višestruke doze primjenjivane su supkutano do najviše 800 mg, odnosno intravenski do najviše 20 mg/kg. U slučajevima predoziranja preporučuje se strogo nadzirati bolesnike zbog mogućnosti nuspojava ili neželjenog događaja, te odmah započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, inhibitori faktora nekroze tumora - alfa (TNF α), ATK oznaka: L04AB05

Mehanizam djelovanja

Cimzia ima visok afinitet za ljudski TNF α za koji se veže s disocijacijskom konstantom (KD) od 90 pM. TNF α je glavni proupalni citokin koji ima središnju ulogu u upalnim procesima. Cimzia selektivno neutralizira TNF α (IC90 za inhibiciju ljudskog TNF α u *in vitro* citotoksičnom testu sa stanicama mišjeg fibrosarkoma L929 je 4 ng/ml), ali ne neutralizira limfotoksin α (TNF β).

Pokazalo se da Cimzia, ovisno o dozi, neutralizira membranski vezan i topljiv oblik ljudskog TNF α . Inkubacija monocita s lijekom Cimzia dovodi do inhibicije, ovisnoj o dozi, lipopolisaharidom (LPS) induciranog TNF α te stvaranje IL1 β u ljudskim monocitima.

Cimzia ne sadrži dio, kristalizirajući fragment (Fc) koji je normalno prisutan u cijelom protutijelu te stoga ne može vezati komplement ili uzrokovati staničnu citotoksičnost *in vitro* ovisnu o protutijelima. Ne inducira *in vitro* apoptozu ljudskih monocita ili limfocita iz periferne krvi, odnosno degranulaciju neutrofila.

Klinička djelotvornost

Reumatoidni artritis

Djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia ocjenjivana je u 2 randomizirana, placebom kontrolirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja RA-I (RAPID 1) i RA-II (RAPID 2), koja su uključila bolesnike u dobi ≥ 18 godina s dijagnozom aktivnog reumatoidnog artritisa postavljenoj prema kriterijima Američkog udruženja reumatologa (ACR, eng. *American College of Rheumatology*). Prije početka liječenja svaki bolesnik imao je ≥ 9 otečenih i bolnih zglobova te aktivni RA ukupnog trajanja od najmanje 6 mjeseci. Cimzia je u oba ispitivanja primjenjivana supkutano u kombinaciji s oralnim MTX najmanje 6 mjeseci u stabilnim dozama od najmanje 10 mg tjedno kroz 2 mjeseca. Nema iskustva s lijekom Cimzia u kombinaciji s nekim drugim DMARD-om, osim MTX-om.

Djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia se ocjenjivala u odraslih bolesnika s aktivnim RA koji prethodno nisu bili liječeni DMARD-ovima u randomiziranom, placebom kontroliranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju (C-EARLY). U C-EARLY ispitivanju sudjelovali su bolesnici u dobi ≥ 18 godina s ≥ 4 otečena i bolna zgloba i dijagnosticiranim umjerenim do teškim i progresivnim RA unutar 1 godine (prema ACR/EULAR - Europska liga protiv reumatizma eng. *European League Against Rheumatism* kriterijima za klasifikaciju iz 2010. godine). U bolesnika je, na početku ispitivanja, srednje vrijeme proteklo od postavljanja dijagnoze iznosilo 2,9 mjeseci i oni prethodno nisu bili liječeni DMARD-ovima (uključujući MTX). MTX je uveden u obje skupine (Cimzia i placebo) od 0. tjedna (10 mg/tjedan), titriran do najviše podnošljive doze do 8. tjedna (dozvoljeno min. 15 mg/tjedan, max. 25 mg/tjedan) i održavan dalje tijekom ispitivanja (prosječna doza MTX-a nakon 8. tjedna je bila 22,3 mg/tjedan za placebo skupinu, odnosno 21,1 mg/tjedan za Cimzia skupinu).

Tablica 2 Opis kliničkog ispitivanja

Broj ispitivanja	Broj bolesnika	Aktivni režim doziranja	Ciljevi ispitivanja
RA-I (52 tjedna)	982	400 mg (tjedan 0,2,4) s MTX-om 200 mg ili 400 mg svaka 2 tjedna s MTX- om	Ocijeniti uspjeh liječenja znakova i simptoma bolesti te inhibicije strukturalnih oštećenja. Dodatne primarne mjere ishoda: ACR 20 u 24. tjednu i promjena mTSS-a u odnosu na početno stanje u 52. tjednu
RA-II (24 tjedna)	619	400 mg (tjedan 0,2,4) s MTX-om 200 mg ili 400 mg svaka 2 tjedna s MTX- om	Ocijeniti uspjeh liječenja znakova i simptoma bolesti te inhibicije strukturalnih oštećenja. Primarna mjera ishoda: ACR 20 u 24. tjednu.
C-EARLY (do 52 tjedna)	879	400 mg (tjedan 0,2,4) s MTX-om 200 mg svaka 2 tjedna s MTX-om	Ocijeniti uspjeh liječenja znakova i simptoma bolesti te inhibicije strukturalnih oštećenja u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni DMARD-ovima. Primarna mjera ishoda: udio ispitanika u održanoj remisiji* u 52. tjednu.

mTSS: modificirani ukupni rezultat po Sharpu

*Održana remisija u 52. tjednu je definirana kao DAS28[ESR] <2,6 i u 40. tjednu i u 52. tjednu.

Znakovi i simptomi

Rezultati kliničkih ispitivanja RA-I i RA-II prikazani su u Tablici 3. Statistički značajno veći odgovori ACR 20 i ACR 50 postignuti su od 1., odnosno 2. tjedna liječenja, u oba klinička ispitivanja u odnosu na placebo. Odgovori su održavani kroz 52 tjedna (RA-I), odnosno 24 tjedna (RA-II).

Od 783 bolesnika koji su početno randomizirani za aktivno liječenje u RA-I 508 je završilo placebo kontrolirano liječenje u trajanju od 52 tjedna te se uključilo u otvoreni nastavak ispitivanja. Od njih je 427 završilo 2 godine otvorenog praćenja te su ukupno bili izloženi lijeku Cimzia 148 tjedana. Udio postignutog ACR 20 odgovora u tom vremenu bio je 91%. Smanjenje (RA-I) u odnosu na početno stanje u DAS28 (ESR) također je bilo značajno više ($p < 0,001$) nakon 52 tjedna (RA-I) te nakon 24 tjedna (RA-II) u odnosu na placebo i ono je održavano kroz sljedeće 2 godine u otvorenom produžetku ispitivanja RA-I.

Tablica 3 ACR odgovor u kliničkim ispitivanjima RA-I i RA-II

Odgovor	Ispitivanje RA-I Kombinacija s metotreksatom (24 i 52 tjedna)		Ispitivanje RA-II Kombinacija s metotreksatom (24 tjedna)	
	Placebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX svaka 2 tjedna N=393	Placebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX svaka 2 tjedna N=246
ACR 20				
24. tjedan	14%	59%**	9%	57%**
52. tjedan	13%	53%**	N/D	N/D
ACR 50				
24. tjedan	8%	37%**	3%	33%**
52. tjedan	8%	38%**	N/D	N/D
ACR 70				
24. tjedan	3%	21%**	1%	16%*
52. tjedan	4%	21%**	N/D	N/D
klinički značajan odgovor ^a	1%	13%**		

Cimzia naspram placeba: * $p \leq 0,01$, ** $p < 0,001$

^a Klinički značajan odgovor definiran je kao dostizanje odgovora ACR 70 pri svakom ocjenjivanju u neprekidnom razdoblju kroz 6 mjeseci p-vrijednosti po Waldu navedene su za usporedbu liječenja koristeći logističku regresiju uz faktore za liječenje i regiju.

Odgovor u postotcima prema broju ispitanika od kojih su prikupljeni podatci (n) na kraju, odnosno u određenom vremenu koje može biti drugačije od N

C-EARLY ispitivanje ispunilo je svoje primarne i ključne sekundarne mjere ishoda. Ključni rezultati ispitivanja prikazani su u tablici 4.

Tablica 4: C-EARLY ispitivanje: postotak bolesnika u stanju održane remisije i održane niske aktivnosti bolesti u 52. tjednu

Odgovor	Placebo+MTX N= 213	Cimzia 200 mg + MTX N= 655
Održana remisija* (DAS28(ESR) <2,6 u 40. i 52. tjednu)	15,0 %	28,9%**
Održana niska aktivnost bolesti (DAS28(ESR) ≤3,2 u 40. i 52. tjednu)	28,6 %	43,8%**

*Primarna mjera ishoda C-EARLY ispitivanja (do 52. tjedna)

Set potpune analize, imputacija podataka o bolesnicima bez odgovora za podatke koji nedostaju.

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

p vrijednost je procijenjena primjenom modela logističke regresije uz faktore za liječenje, regiju i vrijeme od dijagnoze RA na početku ispitivanja (≤4 mjeseca naspram >4 mjeseca)

U bolesnika koji su primali lijek Cimzia+MTX uočeno je veće smanjenje vrijednosti DAS28(ESR) u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo+MTX već u 2. tjednu i nastavilo se do 52. tjedna ($p < 0,001$ pri svakoj posjeti). Ocjena remisije (DAS28(ESR) <2,6), statusa niske aktivnosti bolesti (DAS28(ESR) ≤3,2), odgovora ACR50 i ACR70 po posjeti je pokazala da je liječenje režimom Cimzia+MTX dovelo do bržeg i većeg odgovora nego liječenje režimom placebo+MTX. Ovi rezultati su održani tijekom 52 tjedna u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni DMARD-ovima.

Radiografski odgovor

U RA-I, strukturalno oštećenje zgloba ocjenjivano je radiografski i izraženo je kao promjena u mTSS-u i njegovim komponentama, prema zbroju erozija te broju suženja zglobnog prostora (JSN) u 52. tjednu u odnosu na početno stanje. U bolesnika liječenih lijekom Cimzia uočeno je značajno

manje radiografske progresije u odnosu na skupinu bolesnika koji su primali placebo u 24., odnosno 52. tjednu (vidjeti Tablicu 5). U skupini na placebo u 52% bolesnika nije zabilježena radiografska progresija (mTSS $\leq 0,0$) u 52. tjednu u odnosu na 69% u skupini koja je liječena s 200 mg lijeka Cimzia.

Tablica 5 Promjene kroz 12 mjeseci u RA-I

	Placebo + MTX N=199 Srednja vrijednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N=393 Srednja vrijednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Srednja razlika
mTSS			
52. tjedan	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Zbroj erozija			
52. tjedan	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
JSN zbroj			
52. tjedan	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-vrijednosti bile su $< 0,001$ za oba, mTSS zbroj i zbroj erozija te $\leq 0,01$ za JSN zbroj. ANCOVA je prilagođena rangiranim promjenama u odnosu na početnu vrijednost za svako mjerenje s regijom i liječenjem kao faktorima, te početnom vrijednosti kao kovarijancom.

Od 783 bolesnika koji su na početku randomizirani za aktivno liječenje u RA-I 508 je završilo placebo kontrolirano liječenje u trajanju od 52 tjedna te se uključilo u otvoreni produžetak ispitivanja. Održana inhibicija progresije strukturalnih oštećenja pokazana je u podskupini 449 bolesnika koji su liječeni najmanje 2 godine lijekom Cimzia (RA-I i otvoreni produžetak ispitivanja) s dostupnim podacima za evaluaciju nakon 2 godine.

U C-EARLY ispitivanju, terapija lijekom Cimzia+MTX inhibirala je radiografsku progresiju u odnosu na placebo+MTX u 52. tjednu (vidi tablicu 6). U 49,7% bolesnika koji su primali placebo+MTX nije zabilježena radiografska progresija (promjena u mTSS $\leq 0,5$) u 52. tjednu u usporedbi sa 70,3% bolesnika koji su primali lijek Cimzia+MTX ($p < 0,001$).

Tablica 6 Radiografska promjena u 52. tjednu u C-EARLY ispitivanju

	Placebo +MTX N= 163 Srednja vrijednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Srednja vrijednost (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo +MTX razlika*
mTSS			
52. tjedan	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Skor erozija			
52. tjedan	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
JSN zbroj			
52. tjedan	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Radiografski set s linearnom ekstrapolacijom.

* Procjena pomaka prema Hodges-Lehmannu i 95%-tni asimptotski (Moses) interval pouzdanosti.

**Cimzia+MTX naspram placebo+MTX $p < 0,001$. p vrijednost je procijenjena na osnovu ANCOVA modela s vrijednostima za liječenje, regiju i vrijeme od postavljanja dijagnoze RA na početku (≤ 4 mjeseca naspram > 4 mjeseca) kao faktorima te početnom vrijednošću kao kovarijancom.

Odgovor fizikalne funkcije i zdravstveni ishodi

U RA-I i RA-II, u skupini bolesnika liječenih lijekom Cimzia zabilježena su značajna poboljšanja fizikalne funkcije ocijenjeno Upitnikom za procjenu zdravlja - indeks nesposobnosti (HAQ-DI) i umora određenog Ljestvicom za procjenu umora (FAS) od 1. tjedna do kraja ispitivanja, u usporedbi s placebo. U oba klinička ispitivanja bolesnici liječeni lijekom Cimzia izvijestili su o značajno većim poboljšanjima u SF-36 Sažetcima fizičke i mentalne komponente i u svim domenama ocjenjivanja. Poboljšanja fizičke funkcije i HRQoL zadržane su kroz 2 godine u otvorenom produžetku RA-I. Bolesnici liječeni lijekom Cimzia izvijestili su o statistički značajnim poboljšanjima u Anketi radne produktivnosti u usporedbi s placebo.

U C-EARLY ispitivanju, u bolesnika liječenih lijekom Cimzia+MTX zabilježeno je značajno smanjenje boli u 52. tjednu koja je ocijenjena bolesnikovom ocjenom boli uzrokovane artritisom (PAAP, engl. *Patient Assessment of Arthritis Pain*) - 48,5 naspram - 44,0 (metoda najmanjih kvadrata) ($p < 0,05$) ocijenjeno u bolesnika kojima je davan placebo+MTX.

DoseFlex kliničko ispitivanje

Djelotvornost i sigurnost 2 režima doziranja (200 mg svaka 2 tjedna i 400 mg svaka 4 tjedna) lijeka Cimzia naspram placeba ocjenjivana je u 18-tjednom, otvorenom razdoblju prije početka ispitivanja tijekom kojeg se nije primala terapija, i 16-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranim kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s dijagnozom aktivnog reumatoidnog artritisa postavljenoj prema ACR kriterijima koji su imali neprimjeren odgovor na MTX.

Bolesnici su primili udarnu dozu od 400 mg lijeka Cimzia u 0., 2. i 4. tjednu nakon čega je slijedilo 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna tijekom početnog otvorenog razdoblja. Bolesnici s odgovorom (koji su postigli ACR 20) u 16. tjednu randomizirani su u 18. tjednu na 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna, 400 mg lijeka Cimzia svaka 4 tjedna, ili placebo u kombinaciji s MTX za dodatnih 16 tjedana (ukupno trajanje ispitivanja: 34 tjedna). Te 3 skupine bile su dobro uravnotežene s obzirom na klinički odgovor nakon razdoblja prije početka ispitivanja tijekom kojeg se nije primala terapija (ACR 20: 83-84% u 18. tjednu).

Primarna mjera ishoda ispitivanja bio je stopa bolesnika s ACR 20 odgovorom u 34. tjednu. Rezultati u 34. tjednu prikazani su u tablici 7. Oba Cimzia režima pokazala su kontinuiran klinički odgovor i bili su statistički značajni u odnosu na placebo u 34. tjednu. ACR 20 ishod postignut je i za Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna i 400 mg svaka 4 tjedna.

Tablica 7 ACR odgovor u DoseFlex kliničkom ispitivanju u 34. tjednu

Režim liječenja 0. do 16. tjedan	Cimzia 400 mg + MTX 0., 2. i 4. tjedan, nakon čega slijedi Cimzia 200 mg + MTX svaka 2 tjedna		
Režim randomiziranog, dvostruko slijepog liječenja 18. do 34. tjedan	Placebo + MTX N=69	Cimzia 200 mg + MTX svaka 2 tjedna N=70	Cimzia 400 mg + MTX svaka 4 tjedna N=69
ACR 20 p-vrijednost*	45% N/P	67% 0,009	65% 0,017
ACR 50 p-vrijednost*	30% N/P	50% 0,020	52% 0,010
ACR 70 p-vrijednost*	16% N/P	30% 0,052	38% 0,005

N/P: Nije primjenjivo

* p-vrijednosti po Waldu za usporedbe Cimzia 200 mg naspram placeba i Cimzia 400 mg naspram placeba procijenjene su koristeći model logističke regresije uz faktore za liječenje.

Aksijalni spondiloartritis (subpopulacije s neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom i ankilozantnim spondilitisom)

AS001

Djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia ocjenjivana je tijekom barem 3 mjeseca u jednom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranim ispitivanju (AS001) u 325 bolesnika ≥ 18 godina s pojavom aktivnog aksijalnog spondiloartritisa u odrasloj dobi kako je definirano klasifikacijskim kriterijima Međunarodnog društva za ocjenu spondiloartritisa (ASAS, engl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*) za aksijalni spondiloartritis. Ukupna populacija s aksijalnim spondiloartritisom uključivala je subpopulaciju sa i bez (neradiografski aksijalni spondiloartritis [nr-axSpA]) radiografskih dokaza ankilozantnog spondilitisa (AS) (također poznatog kao radiografski aksijalni spondiloartritis). Bolesnici su imali aktivnu bolest kao što je definirano Bath indeksom aktivnosti ankiloznog spondilitisa (BASDAI, engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) ≥ 4 , spinalna bol ≥ 4 na numeričkoj ljestvici ocjenjivanja (NRS, engl. *Numerical*

Rating Scale) od 0 do 10 i povišeni CRP ili trenutni dokaz sakroiliitisa na magnetskoj rezonanciji (MR). Bolesnici nisu podnosili ili su imali neprimjeren odgovor na barem jedan NSAID. Ukupno 16% bolesnika je bilo ranije izloženo TNF-antagonistima. Bolesnici su liječeni udarnom dozom lijeka Cimzia od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu (za obje liječene skupine) ili su primali placebo nakon kojeg je slijedilo 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna ili 400 mg lijeka Cimzia svaka 4 tjedna ili placebo. 87,7% bolesnika je istodobno primalo NSAID-e. Ishod primarne djelotvornosti bio je udio ASAS20 odgovora u 12. tjednu.

Nakon 24-tjednog dvostruko slijepog, placebo kontroliranog razdoblja liječenja u ovom ispitivanju uslijedilo je 24-tjedno razdoblje primjene zaslijepljene doze i 156-tjedno razdoblje otvorenog liječenja. Maksimalno trajanje ispitivanja bilo je 204 tjedna. Svi su bolesnici primali lijek Cimzia i u razdoblju primjene zaslijepljene doze i u razdoblju otvorenog liječenja. Ukupno je 199 ispitanika (61,2% randomiziranih ispitanika) završilo 204 tjedna ispitivanja.

Ključni ishodi djelotvornosti

U AS001 kliničkom ispitivanju, u 12. tjednu ASAS20 odgovori postignuti su od strane 58% bolesnika koji su primali 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna i 64% bolesnika koji su primali 400 mg svaka 4 tjedna u usporedbi s 38% bolesnika koji su primali placebo ($p < 0,01$). U ukupnoj populaciji postotak bolesnika s ASAS20 odgovorom bio je klinički relevantan i značajno viši za skupine liječene lijekom Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna i lijekom Cimzia 400 mg svaka 4 tjedna u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo pri svakoj posjeti od 1. tjedna do 24. tjedna ($p \leq 0,001$ pri svakoj posjeti). U 12. i 24. tjednu, postotak ispitanika s ASAS40 odgovorom bio je veći u skupinama liječenih lijekom Cimzia u usporedbi s placebo.

Slični rezultati postignuti su u subpopulacijama s ankilozantnim spondilitisom i s neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom. U žena, ASAS20 odgovori nisu se statistički značajno razlikovali od placeba do nakon 12. tjedna.

Poboljšanja u ASAS5/6, djelomičnoj remisiji i BASDAI-50 bila su statistički značajna u 12. i 24. tjednu i bila su održavana do 48. tjedna u ukupnoj populaciji kao i u subpopulaciji. Ključni ishodi djelotvornosti iz AS001 kliničkog ispitivanja prikazani su u tablici 8.

Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju, poboljšanja svih prethodno navedenih ključnih ishoda djelotvornosti održala su se sve do 204. tjedna i u ukupnoj populaciji i u subpopulacijama bolesnika.

Tablica 8 Ključni ishodi djelotvornosti u AS001 kliničkom ispitivanju (postotak bolesnika)

Parametri	Ankilozantni spondilitis		Neradiografski aksijalni spondiloartritis		Aksijalni spondiloartritis Ukupna populacija	
	Placebo N=57	Cimzia svi režimi doziranja ^(a) N=121	Placebo N=50	Cimzia svi režimi doziranja ^(a) N=97	Placebo N=107	Cimzia svi režimi doziranja ^(a) N=218
ASAS 20^(b,c)						
12. tjedan	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
24. tjedan	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS 40^(c,d)						
12. tjedan	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
24. tjedan	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(c,d)						
12. tjedan	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
24. tjedan	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Djelomična remisija^(c,d)						
12. tjedan	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
24. tjedan	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI 50^(c,d)						
12. tjedan	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
24. tjedan	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

^(a) Cimzia svi režimi doziranja = podaci kod 200 mg lijeka Cimzia primijenjenog svaka 2 tjedna s prethodnom udarnom dozom od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu plus 400 mg lijeka Cimzia primijenjenog svaka 4 tjedna s prethodnom udarnom dozom od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu

^(b) Rezultati su iz randomiziranog skupa

^(c) p-vrijednosti po Waldu navedene su za usporedbu liječenja koristeći logističku regresiju uz faktore za liječenje i regiju.

^(d) Set potpune analize

NA = nije dostupno

*p<0,05, Cimzia naspram placeba

**p<0,001, Cimzia naspram placeba

Spinalna pokretljivost

Spinalna pokretljivost ocjenjivana je u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom razdoblju prema BASMI indeksu u više vremenskih točaka, uključujući na početku, u 12. tjednu i 24. tjednu. Klinički značajne i statistički značajne razlike u bolesnika liječenih lijekom Cimzia u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo pokazane su pri svakoj sljedećoj posjeti nakon prve. Razlike u odnosu na placebo veće su u subpopulaciji s nr-axSpA nego u subpopulaciji s AS a razlog tome može biti manje kronično oštećenje u strukturi u bolesnika s nr-axSpA.

U bolesnika koji su ostali u ispitivanju, poboljšanja linearnog BASMI rezultata postignuta u 24. tjednu održala su se sve do 204. tjedna.

Odgovor fizikalne funkcije i zdravstveni ishodi

U AS001 kliničkom ispitivanju, u bolesnika liječenih lijekom Cimzia u usporedbi s placebom zabilježena su značajna poboljšanja fizikalne funkcije ocjenjujući prema BASFI i u boli ocjenjujući prema ljestvicama Ukupne i noćne boli u leđima (NRS). U bolesnika liječenih lijekom Cimzia u usporedbi s placebom zabilježena su značajna poboljšanja u umoru izražena kao BASDAI-umor i u kvaliteti života vezanoj uz zdravlje mjerenoj prema QoL ankilozantnog spondilitisa (ASQoL) i prema SF-36 Sažetcima fizičke i mentalne komponente i u svim domenama ocjenjivanja. Bolesnici liječeni lijekom Cimzia u usporedbi s placebom izvijestili su o značajnom poboljšanju produktivnosti na poslu i u domaćinstvu a vezanoj uz aksijalni spondiloarthritis, kao što je objavljeno u Anketi radne produktivnosti. U bolesnika koji su ostali u ispitivanju, poboljšanja svih prethodno navedenih ishoda u velikoj su se mjeri održala sve do 204. tjedna.

Inhibicija upale u magnetskoj rezonanciji (MR)

U *imaging* sub-ispitivanju koje je uključivalo 153 bolesnika, znakovi upale ocjenjivani su MR-om u 12. tjednu i izraženi su kao razlika od početnog stanja s ocjenom sakroilijačnog zgloba prema Kandskom konzorciju ispitivanja spondiloartritisa (SPARCC, engl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) i ASSpiMR-om s ocjenom kralježnice prema Berlinskim modifikacijama. U 12. tjednu, značajna inhibicija znakova upale u sakroilijačnim zglobovima i u kralježnici zabilježeni su i u bolesnika liječenih lijekom Cimzia (skupini svih doza), u ukupnoj populaciji s aksijalnim spondiloarthritisom kao i u subpopulaciji s ankilozantnim spondilitisom i neradiografskim aksijalnim spondiloarthritisom.

U bolesnika koji su ostali u ispitivanju i za koje su postojale i početne vrijednosti i vrijednosti u 204. tjednu, inhibicija znakova upale kako u sakroilijačnim zglobovima (n=72) tako i u kralježnici (n=82) održala se u velikoj mjeri sve do 204. tjedna u ukupnoj populaciji s aksijalnim spondiloarthritisom kao i u subpopulacijama s ankilozantnim spondilitisom i neradiografskim aksijalnim spondiloarthritisom.

C-OPTIMISE

Djelotvornost i sigurnost smanjenja doze i prekida liječenja u bolesnika s održanom remisijom ocjenjivani su u odraslih bolesnika (u dobi od 18 do 45 godina) s ranim aktivnim aksijalnim spondiloarthritisom (axSpA) (trajanje simptoma manje od 5 godina), s ASDAS ocjenom $\geq 2,1$ (i uključnim kriterijima za bolest sličnim onima za ispitivanje AS001) i s neodgovarajućim odgovorom na najmanje 2 NSAID-a ili netolerancijom ili kontraindikacijama za NSAID. Bolesnici su uključivali i AS i nr-axSpA subpopulacije axSpA i bili su uključeni u početnu fazu s otvorenim liječenjem u trajanju od 48 tjedana (dio A) tijekom kojeg su svi primili 3 udarne doze lijeka Cimzia od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu, a potom dozu od 200 mg svaka 2 tjedna, od 6. do 46. tjedna.

Bolesnici koji su postigli održanu remisiju (definiranu kao neaktivnu bolest [ASDAS $<1,3$] u razdoblju od najmanje 12 tjedana) i ostali u remisiji u 48. tjednu, randomizirani su u dio B i primali su ili 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna (N=104), 200 mg lijeka Cimzia svaka 4 tjedna (smanjenje doze, N=105) ili placebo (prekid liječenja lijekom Cimzia, N=104) u trajanju od 48 tjedana.

Primarna varijabla djelotvornosti bila je postotak bolesnika koji nisu imali razbuktavanje bolesti (*flare*) tijekom dijela B.

Bolesnici koji su imali razbuktavanje bolesti tijekom dijela B, tj. imali su ASDAS $\geq 2,1$ u dva uzastopna posjeta ili ASDAS $> 3,5$ u bilo kojem posjetu tijekom dijela B, primili su terapiju za ublažavanje bolesti (*escape treatment*) dozom lijeka Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna tijekom najmanje 12 tjedana (s udarnom dozom lijeka Cimzia od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu u bolesnika liječenih placebom).

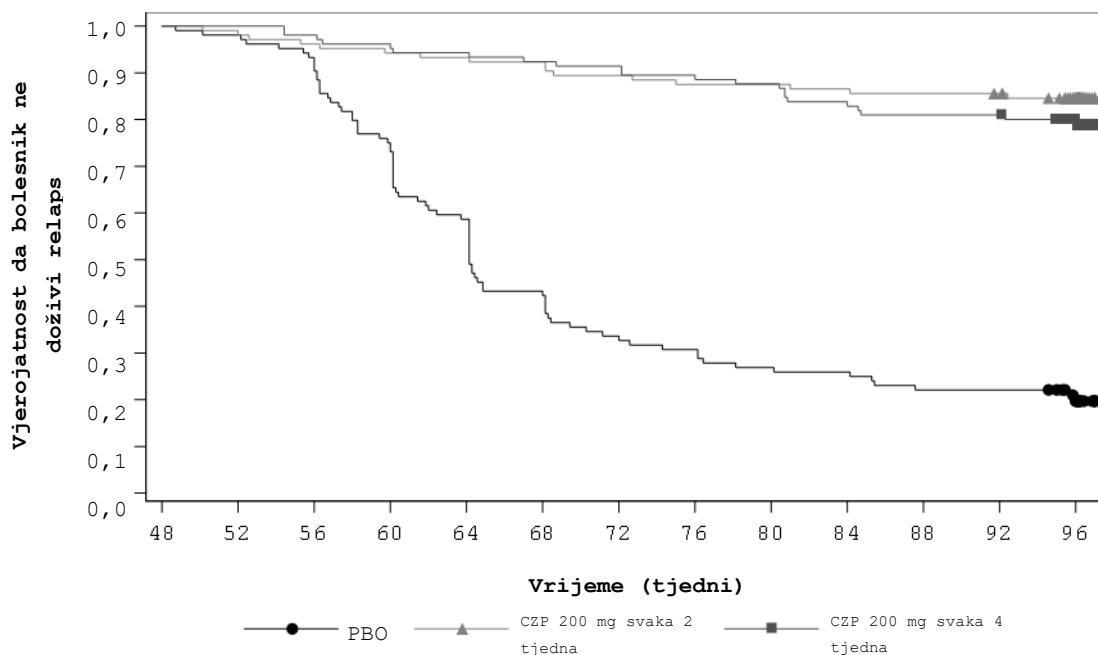
Klinički odgovor

Postotak bolesnika koji su postigli održanu remisiju u 48. tjednu u dijelu A bio je 43,9% u ukupnoj axSpA populaciji, a bio je sličan u subpopulacijama nr axSpA (45,3%) i AS (42,8%).

Među bolesnicima koji su bili randomizirani u dijelu B (N = 313), statistički značajno ($p < 0,001$, NRI) veći udio bolesnika nije doživio razbuktavanje bolesti tijekom nastavka liječenja lijekom Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna (83,7%) ili lijekom Cimzia 200 mg svaka 4 tjedna (79,0%) u usporedbi s prekidom liječenja (20,2%).

Razlika u vremenu do razbuktavanja bolesti između skupine s prekinutim liječenjem lijekom Cimzia i bilo koje od skupina bolesnika liječenih lijekom Cimzia bila je statistički ($p < 0,001$ za svaku usporedbu) i klinički značajna. U skupini koja je primala placebo razbuktavanja bolesti su se pojavila otprilike 8 tjedana nakon prekida liječenja lijekom Cimzia, u većini slučajeva unutar 24 tjedana nakon prekida liječenja (Slika 1).

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja vremena do relapsa



Upotrijebljena je imputacija ispitanika bez odgovora (eng. non responder imputation, NRI); Rezultati su iz randomiziranog skupa
Napomena: vrijeme do razbuktavanja definirano je kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma razbuktavanja bolesti. Za ispitanike kod kojih nije došlo do razbuktavanja bolesti, vrijeme do razbuktavanja cenzurirano je na datum posjeta u 96. tjednu.
Kaplan-Meierov grafikon skraćen je na 97 tjedana kada je < 5% ispitanika i dalje sudjelovalo u ispitivanju.

Rezultati za dio B prikazani su u tablici 9.

Tablica 9. Održanost kliničkog odgovora u dijelu B u 96. tjednu

Mjere ishoda	Placebo (prekid lijeka Cimzia) N=104	Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna N=104	Cimzia 200 mg svaka 4 tjedna N=105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Početna vrijednost dijela B (48. tjedan)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
96. tjedan	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Početna vrijednost dijela B (48. tjedan)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
96. tjedan	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
BASDAI promjena u odnosu na početnu vrijednost dijela B (48. tjedan), LS srednja vrijednost (SE)²			

Mjere ishoda	Placebo (prekid lijeka Cimzia) N=104	Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna N=104	Cimzia 200 mg svaka 4 tjedna N=105
96. tjedan	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
ASDAS promjena u odnosu na početnu vrijednost dijela B (48. tjedan), LS srednja vrijednost (SE)²			
96. tjedan	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Upotrijebljena je imputacija za ispitanika bez odgovora (NRI); Rezultati su iz randomiziranog skupa

² Upotrijebljen je miješani model s ponovljenim mjerenjima (engl. mixed model with repeated measures, MMRM); Rezultati se odnose na randomiziranu skupinu

ASDAS-MI = Ocjena aktivnosti bolesti ankilozirajući spondilitis – značajno poboljšanje; ASAS: Ocjena Međunarodnog društva za procjenu spondiloartritisa; ASAS40= ASAS40% kriterij odgovora; SE = Standardna pogreška;

Napomena: značajno poboljšanje ASDAS-a definira se kao smanjenje početne vrijednosti $\geq 2,0$.

Napomena: početna vrijednost dijela A upotrijebljena je kao referenca za definiranje ASDAS varijabli kliničkog poboljšanja i ASAS varijabli

* Nominalno $p < 0,001$, Cimzia naspram placeba

Inhibicija upale na temelju magnetske rezonancije (MR)

U dijelu B, znakovi upale ocijenjeni su MR-om u 48. i 96. tjednu te su izraženi kao promjena u odnosu na početnu vrijednost u SIJ SPARCC i ASspiMR ocjeni prema Berlinskim modifikacijama. Bolesnici koji su bili u održanoj remisiji u 48. tjednu imali su vrlo malo ili nimalo upala, bez značajnog povećanja upale u 96. tjednu, neovisno o njihovoj skupini liječenja.

Ponovno liječenje u bolesnika s razbuktavanjem bolesti

U dijelu B, 70 % (73/104) bolesnika liječenih placebom, 14 % (15/105) bolesnika liječenih lijekom Cimzia od 200 mg svaka 4 tjedna i 6,7 % (7/104) bolesnika liječenih lijekom Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna doživjelo je razbuktavanje bolesti te su naknadno liječeni lijekom Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna.

Među 15 bolesnika s razbuktavanjem bolesti iz skupine koja je primala lijek Cimzia od 200 mg svaka 4 tjedna, svi su bolesnici završili 12 tjedana terapije spasa lijekom Cimzia i imali su dostupne ASDAS podatke, od čega je 12 (80 %) imalo ASDAS vrijednosti niske ili neaktivne bolesti (tj. sve ASDAS vrijednosti $< 2,1$) nakon 12 tjedana ponovne primjene lijeka u otvorenom liječenju.

Među 73 bolesnika s razbuktavanjem bolesti u skupini određenoj za prekid liječenja, 71 bolesnik je završio 12 tjedana terapije spasa lijekom Cimzia i imao je dostupne ASDAS podatke, od čega je 64 (90 %) imalo ASDAS vrijednosti niske ili neaktivne bolesti (tj. sve ASDAS vrijednosti $< 2,1$) nakon 12 tjedana ponovne primjene lijeka u otvorenom liječenju.

Na temelju rezultata C-OPTIMISE može se razmotriti smanjenje doze kod bolesnika s održanom remisijom nakon jedne godine liječenja lijekom Cimzia (vidjeti dio 4.2). Prekid liječenja lijekom Cimzia povezan je s velikim rizikom od pojave razbuktavanja.

Neradiografski aksijalni spondiloartritis (nr-axSpA)

Djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia ocijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna (AS0006) u 317 bolesnika u dobi od ≥ 18 godina s pojavom aksijalnog spondiloartritisa u odrasloj dobi i bolovima u leđima tijekom najmanje 12 mjeseci. Bolesnici su morali ispunjavati kriterije ASAS-a za neradiografski aksijalni spondiloartritis (bez uključivanja obiteljske povijesti i dobrog odgovora na nesteroidne protuupalne lijekove) i imali su objektivne znakove upale utvrđene temeljem razina C-reaktivnog proteina (CRP) iznad gornje granice normale i/ili sakroileitis na snimci magnetske rezonancije (MR), koji ukazuje na upalno oboljenje [pozitivni CRP ($> \text{GGN}$) i/ili pozitivni MR], ali bez definitivnih radiografskih dokaza o strukturalnom oštećenju sakroilijačnih zglobova. Bolesnici su imali aktivnu bolest kao što je definirano indeksom BASDAI ≥ 4 i spinalnu bol ≥ 4 na ljestvici NRS od 0 do 10. Bolesnici su morali biti netolerantni ili imati neadekvatan odgovor na najmanje dva nesteroidna protuupalna lijeka.

Bolesnici su primali placebo ili udarnu dozu lijeka Cimzia od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu nakon čega je slijedila primjena 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna. Korištenje i prilagodba doze standardnog lijeka (npr. protuupalnih nesteroidnih lijekova, antireumatskih lijekova koji mijenjaju tijek bolesti, kortikosteroida, analgetika) bile su dozvoljene u svakom trenutku. Primarna varijabla djelotvornosti bila je značajno poboljšanje ocjene aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement*, ASDAS-MI) u 52. tjednu. ASDAS-MI odgovor definirao se kao smanjenje (poboljšanje) ASDAS-a $\geq 2,0$ u odnosu na početno stanje ili dostizanje najnižeg mogućeg rezultata. Sekundarna mjera ishoda bila je ASAS 40.

Na početku je 37% i 41% bolesnika imalo visoku aktivnost bolesti (ASDAS $\geq 2,1$, $\leq 3,5$), a 62% i 58% bolesnika je imalo veoma visoku aktivnost bolesti (ASDAS $>3,5$) u skupini koja je primala lijek Cimzia odnosno u skupini koja je primala placebo.

Klinički odgovor

Ispitivanje AS0006, provedeno na ispitanicima bez radiografskih znakova upale sakroilijačnih zglobova, potvrdilo je učinak prethodno dokazan u ovoj podskupini u ispitivanju AS001.

U 52. tjednu statistički značajno veći omjer bolesnika liječenih lijekom Cimzia postigao je odgovor ASDAS-MI u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Bolesnici koju su liječeni lijekom Cimzia također su imali poboljšanje više komponenti aktivnosti aksijalnog spondiloartritisa u usporedbi s placebom, uključujući CRP. U 12. tjednu i 52. tjednu odgovori ASAS 40 bili su značajno veći u usporedbi s placebom. Ključni rezultati navedeni su u tablici 10.

Tablica 10 Odgovori ASDAS-MI i ASAS 40 u ispitivanju AS0006 (postotak bolesnika)

Parametri	Placebo N= 158	Cimzia^a 200 mg svaka 2 tjedna N= 159
ASDAS-MI 52. tjedan	7%	47%*
ASAS 40 12. tjedan	11%	48%*
52. tjedan	16%	57%*

^a Cimzia je primjenjivana svaka 2 tjedna, čemu je prethodila udarna doza od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu
* $p < 0.001$

Svi postotci odražavaju udio bolesnika s odgovorom u setu potpune analize.

U 52. tjednu postotak bolesnika koji su postigli neaktivnu bolest prema ASDAS-u (ASDAS $< 1,3$) iznosio je 36,4% za skupinu koja je liječena lijekom Cimzia u usporedbi s 11,8% za skupinu koja je primala placebo.

U 52. tjednu bolesnici liječeni lijekom Cimzia pokazali su klinički značajno poboljšanje na ljestvici MASES u usporedbi s placebom (srednja vrijednost promjene dobivena metodom najmanjih kvadrata u odnosu na početno stanje -2,4 odnosno -0,2).

Psorijatični artritis

Djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia ocjenjivana je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju (PsA001) u 409 bolesnika ≥ 18 godina s pojavom aktivnog psorijatičnog artritisa u odrasloj dobi tijekom barem 6 mjeseci kako je definirano kriterijima Klasifikacijskih kriterija za psorijatični artritis (CASPAR, engl. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*). Bolesnici su imali ≥ 3 otečenih i bolnih zglobova i povišene reaktante akutne faze. Bolesnici su također imali aktivne psorijatične lezije na koži ili dokumentiranu povijest psorijaze i neuspjeh s 1 ili više DMARD-om. Prethodno liječenje s jednim TNF-antagonistom bilo je dopušteno i 20% bolesnika bili su ranije izloženi TNF-antagonistima. Bolesnici su primili udarnu dozu od 400 mg lijeka Cimzia u 0., 2. i 4. tjednu (za obje liječene skupine) ili placebo nakon kojeg je slijedilo 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna ili 400 mg lijeka Cimzia svaka 4 tjedna ili placebo

svaka 2 tjedna. 72,6% odnosno 70,2% bolesnika je istodobno primalo NSAID-e odnosno konvencionalne DMARD-e. Dvije primarne mjere ishoda bile su postoci bolesnika koji su postigli ACR 20 odgovor u 12. tjednu i promjene od početnog stanja prema modificiranom ukupnom rezultatu po Sharpu (mTSS) u 24. tjednu. Djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia u bolesnika s PsA čiji su predominantni simptomi bili sakroiliitis i aksijalni spondiloartritis nisu bili zasebno analizirani. Nakon 24-tjednog dvostruko slijepog, placebo kontroliranog razdoblja liječenja u ovom ispitivanju uslijedilo je 24-tjedno razdoblje primjene zaslijepljene doze i 168-tjedno razdoblje otvorenog liječenja. Maksimalno trajanje ispitivanja bilo je 216 tjedana. Svi su bolesnici primali lijek Cimzia i u razdoblju primjene zaslijepljene doze i u razdoblju otvorenog liječenja. Ukupno su 264 ispitanika (64,5%) završila 216 tjedana ispitivanja.

ACR odgovor

Bolesnici liječeni lijekom Cimzia imali su statistički značajno veći udio postignutog odgovora ACR 20 u 12. tjednu i 24. tjednu u odnosu na bolesnike koji su primali placebo ($p < 0,001$). Postotak bolesnika s ACR 20 odgovorom bio je klinički relevantan za skupine liječene s 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna i s 400 mg lijeka Cimzia svaka 4 tjedna u usporedbi s placebo skupinom pri svakoj posjeti nakon početka liječenja pa do 24. tjedna (nominalno $p \leq 0,001$ pri svakoj posjeti). Bolesnici liječeni lijekom Cimzia imali su i značajna poboljšanja stopa ACR 50 i ACR 70 odgovora. U 12. i 24. tjednu u bolesnika liječenih lijekom Cimzia (nominalna p-vrijednost $p < 0,01$) zabilježena su poboljšanja u parametrima periferne aktivnosti karakteristične za psorijatični artritis (npr. broj otečenih zglobova, broj bolnih/osjetljivih zglobova, daktilitis i entezitis). Ključni ishodi djelotvornosti u kliničkom ispitivanju PsA001 prikazani su u tablici 11.

Tablica 11 Ključni ishodi djelotvornosti u kliničkom ispitivanju PsA001 (postotak bolesnika)

Odgovor	Placebo N=136	Cimzia ^(a) 200 mg svaka 2 tjedna N=138	Cimzia ^(b) 400 mg svaka 4 tjedna N=135
ACR20			
12. tjedan	24%	58%**	52%**
24. tjedan	24%	64%**	56%**
ACR50			
12. tjedan	11%	36%**	33%**
24. tjedan	13%	44%**	40%**
ACR70			
12. tjedan	3%	25%**	13%*
24. tjedan	4%	28%**	24%**
Odgovor	Placebo N=86	Cimzia ^(a) 200 mg svaka 2 tjedna N=90	Cimzia ^(b) 400 mg svaka 4 tjedna N=76
PASI 75^(c)			
12. tjedan	14%	47%***	47%***
24. tjedan	15%	62%***	61%***
48 tjedan	N/A	67%	62%

^(a) Cimzia primijenjena svaka 2 tjedna s prethodnom udarnom dozom od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu

^(b) Cimzia primijenjena svaka 4 tjedna s prethodnom udarnom dozom od 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu

^(c) U ispitanika s barem 3% površine tijela zahvaćene psorijazom na početku liječenja

* $p < 0,01$, Cimzia naspram placeba

** $p < 0,001$, Cimzia naspram placeba

*** $p < 0,001$ (nominalno), Cimzia naspram placeba

Rezultati su iz randomiziranog skupa. Razlike u liječenju: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (i odgovarajući 95%-tni CI i p-vrijednost) procijenjene su koristeći standardni dvostrani test asimptotske standardne pogreške po Wald. Bolesnici koji su napustili liječenje (*escaped*) ili za koje su nedostajali podaci uneseni su kao bolesnici bez odgovora.

Od 273 bolesnika koji su na početku randomizirani na 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna i 400 mg lijeka Cimzia svaka 4 tjedna, njih 237 (86,8%) bili su liječeni još u 48. tjednu. Od 138 bolesnika

randomiziranih na 200 mg lijeka Cimzia svaka 2 tjedna, njih 92, 68 odnosno 48 imali su ACR 20/50/70 odgovor u 48. tjednu. Od 135 bolesnika randomiziranih na 400 mg lijeka Cimzia svaka 4 tjedna, 89, 62 odnosno 41 bolesnik imao je ACR 20/50/70 odgovor. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju, stope ACR 20, ACR 50 i ACR 70 odgovora održale su se do 216. tjedna. Isto je zabilježeno i za ostale parametre periferne aktivnosti (npr. broj otečenih zglobova, broj bolnih/osjetljivih zglobova, daktilitis i entezitis).

Radiografski odgovor

U PsA001 kliničkom ispitivanju inhibicija progresije strukturalnog oštećenja ocjenjivana je radiografski i izražena kao promjena u modificiranom ukupnom rezultatu po Sharpu (mTSS) i njegovim komponentama, zbroju erozija (ES, engl. *Erosion Score*) i broju suženja zglobnog prostora (JSN, engl. *Joint Space Narrowing score*) u 24. tjednu, u odnosu na početno stanje. mTSS zbroj modificiran je za psorijatični artritis dodavanjem distalnih interfalangealnih zglobova ruku. Liječenje lijekom Cimzia inhibiralo je radiografsku progresiju u usporedbi s placebom u 24. tjednu mjereno kao promjena u odnosu na početno stanje u ukupnom mTSS zbroju (LS srednja vrijednost [\pm SE] bila je 0,28 [\pm 0,07] u placebo skupini u usporedbi s 0,06 [\pm 0,06] u svim skupinama koje su dozirale lijek Cimzia; $p=0,007$). Inhibicija radiografske progresije održavana je liječenjem lijekom Cimzia do 48. tjedna u podskupini bolesnika koji su imali viši rizik radiografske progresije (bolesnici s mTSS zbrojem na početku liječenja >6). U bolesnika koji su ostali u ispitivanju, inhibicija radiografske progresije održala se do 216. tjedna.

Odgovor fizikalne funkcije i zdravstveni ishodi

U PsA001 kliničkom ispitivanju u usporedbi s placebom u skupini bolesnika liječenih lijekom Cimzia zabilježena su značajna poboljšanja fizikalne funkcije ocijenjeno Upitnikom za procjenu zdravlja - indeks nesposobnosti (HAQ-DI, engl. *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*), boli ocijenjeno Bolesnikovom ocjenom boli uzrokovane artritisom (PAAP, engl. *Patient Assessment of Arthritis Pain*) i umora određenog Ljestvicom za procjenu umora (FAS, engl. *Fatigue Assessment Scale*). U bolesnika liječenih lijekom Cimzia u usporedbi s placebom zabilježena su značajna poboljšanja u kvaliteti života vezanoj uz zdravlje mjerenoj prema QoL psorijatičnog artritisa (PsAQoL) i prema SF-36 Fizičkim i mentalnim komponentama i u produktivnosti na poslu i u domaćinstvu a vezanoj uz psorijatični artritis, kao što je objavljeno u Anketi radne produktivnosti. Poboljšanja svih prethodno navedenih ishoda održala su se do 216. tjedna.

Plak psorijaza

Djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia procijenjeni su u dva placebo kontrolirana ispitivanja (CIMPASI-1 i CIMPASI-2) i jednom ispitivanju s kontrolom placebo i aktivnim lijekom (CIMPACT) u bolesnika u dobi od ≥ 18 godina s umjerenom do teškom kroničnom plak psorijazom tijekom najmanje 6 mjeseci. Bolesnici su imali vrijednost indeksa težine i proširenosti psorijaze (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) ≥ 12 , površinu kože zahvaćene psorijazom (engl. *Body Surface Area*, BSA) od ≥ 10 %, opću procjenu liječnika (engl. *Physician Global Assessment*, PGA) od ≥ 3 i bili su kandidati za sistemsku terapiju i/ili fototerapiju i/ili kemoterapiju. Bolesnici koji „primarno“ nisu imali odgovor na bilo koju prethodnu terapiju biološkim lijekovima (definiranu kao izostanak odgovora u prvih 12 tjedana liječenja), bili su isključeni iz ispitivanja faze III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 i CIMPACT). U ispitivanju CIMPACT procijenjena je djelotvornost i sigurnost lijeka Cimzia u usporedbi s etanerceptom.

U ispitivanjima CIMPASI-1 i CIMPASI-2, koprimaryne mjere ishoda djelotvornosti bile su udio bolesnika koji su imali rezultat PASI od 75, a PGA „čista“ ili „gotovo čista“ (uz smanjenje od početne vrijednosti za najmanje 2 boda) u 16. tjednu. U ispitivanju CIMPACT, primarna mjera ishoda djelotvornosti bio je udio bolesnika koji su postigli rezultat PASI 75 u 12. tjednu. Ključne sekundarne mjere ishoda bile su PASI 75 i PGA u 16. tjednu. PASI 90 u 16. tjednu bila je ključna sekundarna mjera ishoda u sva 3 ispitivanja.

U ispitivanjima CIMPASI-1 i CIMPASI-2 procijenjeno je 234 bolesnika odnosno 227 bolesnika. Bolesnici su u oba ispitivanja randomizirani za primanje placeba ili lijeka Cimzia u dozi od 200 mg svaka 2 tjedna (nakon udarne doze Cimzia 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu) ili lijeka Cimzia 400 mg svaka 2 tjedna. U 16. tjednu, bolesnici koji su randomizirani za primanje lijeka Cimzia i postigli su

odgovor PASI 50, nastavili su primati lijek Cimzia do 48. tjedna, u istoj nasumično dodijeljenoj dozi. Bolesnici koji su početno randomizirani za primanje placeba i postigli su odgovori PASI 50, ali ne i odgovor PASI 75 u 16. tjednu, primali su lijek Cimzia u dozi od 200 mg svaka 2 tjedna (uz udarnu dozu lijeka Cimzia od 400 mg u 16., 18. i 20. tjednu). Bolesnici s nezadovoljavajućim odgovorom u 16. tjednu (bez odgovora po kriteriju PASI 50) bili su podobni za primanje lijeka Cimzia od 400 mg svaka 2 tjedna, u otvorenom ispitivanju u trajanju od najviše 128 tjedana.

U ispitivanju CIMPACT procijenjeno je 559 bolesnika. Bolesnici su randomizirani za primanje placeba ili lijeka Cimzia u dozi od 200 mg svaka 2 tjedna (nakon udarne doze Cimzia 400 mg u 0., 2. i 4. tjednu) ili lijeka Cimzia 400 mg svaka 2 tjedna do 16. tjedna ili etanercepta 50 mg dvaput tjedno, do 12. tjedna. Bolesnici koji su početno randomizirani za primanje lijeka Cimzia i postigli su odgovor PASI 75 u 16. tjednu, ponovno su randomizirani prema početnom rasporedu doze. Bolesnici koji su primali lijek Cimzia u dozi od 200 mg svaka 2 tjedna, ponovno su randomizirani za primanje lijeka Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna, lijeka Cimzia od 400 mg svaka 4 tjedna ili placeba. Bolesnici koji su primali lijek Cimzia u dozi od 400 mg svaka 2 tjedna, ponovno su randomizirani za primanje lijeka Cimzia od 400 mg svaka 2 tjedna, lijeka Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna ili placeba. Bolesnici su procijenjeni metodom dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja, do 48. tjedna. Svi ispitanici koji nisu postigli odgovor PASI 75 u 16. tjednu uključeni su u *escape* skupinu i primali lijek Cimzia u dozi od 400 mg svaka 2 tjedna u otvorenom ispitivanju u trajanju od najviše 128 tjedana.

U sva tri ispitivanja, nakon slijepog 48-tjednog razdoblja održavanja slijedilo je 96-tjedno razdoblje otvorenog liječenja za bolesnike koji su imali odgovor PASI 50 u 48. tjednu. Svi navedeni bolesnici, uključujući i one koji su primali lijek Cimzia u dozi od 400 mg svaka 2 tjedna, započeli su razdoblje otvorenog liječenja lijekom Cimzia u dozi od 200 mg svaka 2 tjedna.

Bolesnici su pretežno bili muškarci (64%) i bijelci (94%), sa srednjom vrijednošću dobi od 45,7 godina (18 do 80 godina); od toga, 7,2% su bili u dobi od ≥ 65 godina. Od 850 bolesnika koji su randomizirani za primanje placeba ili lijeka Cimzia u tim ispitivanjima uz kontrolu placebom, 29% ih prethodno nije primalo sistemsku terapiju za liječenje psorijaze. 47% ih je prethodno primalo fototerapiju ili kemoterapiju, a 30% je za liječenje psorijaze prethodno primalo terapiju biološkim lijekovima. Od 850 bolesnika, 14% ih je primilo najmanje jedan TNF-antagonist, 13% je primalo anti-IL-17, a 5% ih je primalo anti-IL 12/ 23. Osamnaest posto bolesnika na početku ispitivanja je u anamnezi prijavilo psorijatični artritis. Srednja vrijednost početnog PASI rezultata bila je 20 i kretala se u rasponu od 12 do 69. Početna vrijednost PGA rezultata bila je u rasponu od umjerenog (70%) do teškog (30%). Srednja vrijednost početnog BSA rezultata bila je 25% i u rasponu od 10% do 96%.

Klinički odgovor u 16. i 48. tjednu

Ključni rezultati ispitivanja CIMPASI-1 i CIMPASI-2 prikazani su u Tablici 12.

Tablica 12 Klinički odgovor u ispitivanjima CIMPASI-1 i CIMPASI-2 u 16. i 48. tjednu

	16. tjedan			48. tjedan	
CIMPASI-1					
	Placebo N=51	Cimzia 200 mg svaka dva tjedna ^{a)} N=95	Cimzia 400 mg svaka dva tjedna N=88	Cimzia 200 mg svaka dva tjedna N=95	Cimzia 400 mg svaka dva tjedna N=88
PGA čista ili gotovo čista ^{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 svaka dva tjedna ^{a)} N=91	Cimzia 400 mg svaka dva tjedna N=87	Cimzia 200 mg svaka dva tjedna N= 91	Cimzia 400 mg svaka dva tjedna N= 87
PGA čista ili gotovo čista ^{b)}	2,0%	66,8%*	71,6%*	72,6%*	66,6%
PASI 75	11,6%	81,4%*	82,6%*	78,7%	81,3%

PASI 90	4,5%	52,6%*	55,4%*	59,6%	62,0%
---------	------	--------	--------	-------	-------

a) Cimzia 200 mg davana svaka 2 tjedna, uz prethodnu udarnu dozu od 400 mg u 0., 2., 4. tjednu.

b) Ljestvica PGA s 5 kategorija. Uspješnost liječenja s rezultatom „čista“ (0) ili „gotovo čista“ (1) značila je bez znakova psorijaze ili normalne do ružičaste boje lezija, bez zadebljanja plaka i bez do minimalnog žarišnog ljuštenja.

* Cimzia naspram placeba: $p < 0,0001$.

Stope odgovora i p-vrijednosti za PASI i PGA procijenjene su na osnovi modela logističke regresije, pri čemu su se nedostajući podaci uvrštavali multiplom imputacijom po metodi MCMC. Ispitanici koji su napustili liječenje (*escaped*) ili koji su se povukli iz ispitivanja (na osnovi nepostizanja rezultata odgovora PASI 50) vodili su se kao bolesnici bez odgovora u 48. tjednu.

Prikazani rezultati su iz randomiziranog skupa.

Ključni rezultati ispitivanja CIMPACT prikazani su u Tablici 13.

Tablica 13 Klinički odgovor u ispitivanju CIMPACT u 12. tjednu i u 16. tjednu

	12. tjedan				16. tjedan		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg svaka dva tjedna ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg svaka dva tjedna N=167	Etanercept 50 mg dvaput tjedno N=170	Placebo N=57	Cimzia 200 mg svaka dva tjedna N=165	Cimzia 400 mg svaka dva tjedna N=167
PASI 75	5%	61,3%*. [§]	66,7%*. ^{§§}	53,3%	3,8%	68,2%*	74,7%*
PASI 90	0,2%	31,2%*	34,0%*	27,1%	0,3%	39,8%*	49,1%*
PGA čista ili gotovo čista ^{b)}	1,9%	39,8%**	50,3%*	39,2%	3,4%	48,3%*	58,4%*

a) Cimzia 200 mg davana svaka 2 tjedna, uz prethodnu udarnu dozu od 400 mg u 0., 2., 4. tjednu.

b) Ljestvica PGA s 5 kategorija. Uspješnost liječenja s rezultatom „čista“ (0) ili „gotovo čista“ (1) značila je bez znakova psorijaze ili normalne do ružičaste boje lezija, bez zadebljanja plaka i bez do minimalnog žarišnog ljuštenja.

* Cimzia naspram placeba: $p < 0,0001$.

[§] Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna naspram etanercepta 50 mg dvaput tjedno pokazala je neinferiornost (razlika između etanercepta i lijeka Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna bila je 8,0%, 95% CI -2,9, 18,9,) na osnovi prethodno specificirane margine neinferiornosti od 10%).

^{§§} Cimzia 400 mg svaka 2 tjedna naspram etanerceptu 50 mg dvaput tjedno pokazala je superiornost ($p < 0,05$)

** Cimzia naspram placeba: $p < 0,001$. Stope odgovora i p-vrijednosti na osnovi modela logističke regresije. Nedostajući podaci uvršteni su multiplom imputacijom na osnovi MCMC metode. Prikazani rezultati su iz randomiziranog skupa.

U sva 3 ispitivanja, stopa odgovora PASI 75 bila je značajno viša za lijek Cimzia u usporedbi s placebom, počevši od 4. tjedna.

Obje doze lijeka Cimzia pokazale su djelotvornost u usporedbi s placebom neovisno o dobi, spolu, tjelesnoj težini, indeksu tjelesne mase, trajanju oboljenja od psorijaze, prethodnom liječenju sistemskim terapijama i prethodnom liječenju biološkim lijekovima.

Održanost odgovora

U integriranoj analizi ispitivanja CIMPASI-1 i CIMPASI-2, kod bolesnika koji su u 16. tjednu imali odgovor PASI 75 i primali lijek Cimzia po 400 mg svaka 2 tjedna (N=134 od 175 randomiziranih ispitanika) ili lijeka Cimzia po 200 mg svaka 2 tjedna (N=132 od 186 randomiziranih ispitanika), održanost odgovora u 48. tjednu iznosila je 98,0% odnosno 87,5%. Kod bolesnika koji su u 16. tjednu prema PGA imali odgovor „čista“ ili „gotovo čista“ i primali su lijek Cimzia od 400 mg svaka 2 tjedna

(N=103 od 175) ili lijek Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna (N=95 od 186), održanost odgovora u 48. tjednu iznosila je 85,9%, odnosno 84,3%.

Nakon dodatnih 96 tjedana otvorenog liječenja (144. tjedan) procijenjena je održanost odgovora. Dvadeset i jedan posto svih randomiziranih ispitanika izgubljeno je iz praćenja prije 144. tjedna. U približno 27% ispitanika koji su završili ispitivanje i ušli u otvoreno liječenje lijekom Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna je između 48. i 144. tjedna povećana doza lijeka Cimzia na 400 mg svaka 2 tjedna radi održavanja odgovora. U analizi u kojoj su svi bolesnici s neuspješnim liječenjem smatrani bolesnicima bez odgovora na liječenje, održanost odgovora u skupini liječenoj lijekom Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna u pogledu odgovarajuće mjere ishoda, nakon dodatnih 96 tjedana otvorene terapije, iznosila je 84,5% za PASI 75 za ispitanike koji su imali odgovor na liječenje u 16. tjednu i 78,4% za čist ili gotovo čist PGA. Održanost odgovora u skupini liječenoj lijekom Cimzia 400 mg svaka 2 tjedna, koja je ušla u otvoreno razdoblje na lijeku Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna, iznosilo je 84,7% za PASI 75 za ispitanike koji su imali odgovor na liječenje u 16. tjednu i 73,1% za čist ili gotovo čist PGA.

Te stope odgovora procijenjene su na osnovi modela logističke regresije, pri čemu su se nedostajući podaci uvrštavali tijekom 48 ili 144 tjedna primjenom multiple imputacije (MCMC metoda) u kombinaciji s bolesnicima bez odgovora za neuspješna liječenja.

U ispitivanju CIMPACT, od bolesnika s PASI 75 odgovorom u 16. tjednu koji su primali lijek Cimzia od 400 mg svaka 2 tjedna i ponovno su randomizirani za lijek Cimzia 400 mg svaka 2 tjedna, lijek Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna ili placebo, bio je veći postotak bolesnika s PASI 75 odgovorom u 48. tjednu u skupini koja je primala lijek Cimzia u usporedbi s placebom (98,0%, 80,0% odnosno 36,0%). Od bolesnika s PASI 75 odgovorom u 16. tjednu koji su primali lijek Cimzia od 200 mg svaka 2 tjedna i ponovno su randomizirani za lijek Cimzia 400 mg svaka 4 tjedna, lijek Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna ili placebo, također je bio veći postotak bolesnika s PASI 75 odgovorom u 48. tjednu u skupini koja je primala lijek Cimzia u usporedbi s placebom (88,6%, 79,5% odnosno 45,5%). Za nedostajuće podatke koristila se imputacija bolesnici bez odgovora.

Kvaliteta života / Ishodi prema izvješću bolesnika

Statistički značajna poboljšanja u 16. tjednu (CIMPASI-1 i CIMPASI-2) u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi s placebom prikazana su u dermatološkom indeksu kvalitete života (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI). Srednje vrijednosti smanjenja (poboljšanja) u DLQI u odnosu na početne vrijednosti kretale su se u rasponu od -8,9 do -11,1 s lijekom Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna, i od -9,6 do -10,0 s lijekom Cimzia 400 mg svaka 2 tjedna, naspram -2,9 do -3,3 za placebo u 16. tjednu.

Pored toga, u 16. tjednu, liječenje lijekom Cimzia bilo je povezano s većim udjelom bolesnika koji su postizali rezultat DLQI od 0 ili 1 (Cimzia 400 mg svaka 2 tjedna, 45,5% odnosno 50,6%; Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna, 47,4% odnosno 46,2%, naspram placebo od 5,9% odnosno 8,2%).

Poboljšanja DLQI rezultata održala su se ili su se blago smanjila do 144. tjedna.

Bolesnici liječeni lijekom Cimzia prijavili su veća poboljšanja u usporedbi s placebom mjereno prema bolničkoj ljestvici tjeskobe i depresije (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, (HADS)-D).

Imunogenost

Podaci u nastavku odražavaju postotak bolesnika čiji su rezultati ELISA testa i kasnije primjenom osjetljivije metode smatrani pozitivnim na protutijela na certolizumabpegol te te u velikoj mjeri ovise o osjetljivosti i specifičnosti testa. Uočena incidencija pozitivnosti na protutijela (uključujući neutralizirajuća protutijela) u testu jako ovisi o nekoliko čimbenika, uključujući osjetljivost i specifičnost testa, metodologiju testa, rukovanje uzorkom, vrijeme uzorkovanja, istodobnu primjenu drugih lijekova i podležeću bolest. Iz tih razloga, usporedba incidencije protutijela na certolizumab pegol u niže opisanim ispitivanjima s incidencijom protutijela u drugim ispitivanjima ili na druge lijekove može dovesti do netočnih zaključaka.

Reumatoidni artritis

U RA placebom kontroliranim ispitivanjima ukupan postotak bolesnika s detektabilnim protutijelima na lijek Cimzia u najmanje 1 navratu bio je 9,6%. U prosjeku oko jedna trećina bolesnika pozitivnih na protutijela imala je protutijela s neutralizirajućom aktivnosti *in vitro*. Bolesnici koji su istodobno liječeni imunosupresivima (MTX-om) imali su manju stopu stvaranja protutijela nego bolesnici koji nisu od početka uzimali imunosupresive. Stvaranje protutijela povezano je sa smanjenom koncentracijom lijeka u plazmi te, u nekih bolesnika, smanjenom djelotvornošću.

U dva dugotrajna (do 5 godina izloženosti) otvorena ispitivanja, ukupan postotak bolesnika s detektabilnim protutijelima na lijek Cimzia u najmanje jednom navratu bio je 13% (8,4% od ukupnog broja bolesnika imalo je prolazno stvaranje protutijela i dodatnih 4,7% imalo je dugotrajno stvaranje protutijela na lijek Cimzia). Ukupan postotak bolesnika koji su bili pozitivni na protutijela sa stalnim sniženjem koncentracije lijeka u plazmi procijenjen je na 9,1 %. Slično kao i u placebom kontroliranim ispitivanjima pozitivnost na protutijela povezana je sa smanjenom djelotvornošću u nekih bolesnika.

Farmakodinamički model koji se temeljio na podacima iz III. faze ispitivanja predviđao je da bi oko 15% bolesnika moglo stvoriti protutijela unutar prvih 6 mjeseci liječenja koje se provodi u skladu s preporučenim doziranjem (200 mg svaka 2 tjedna, nakon početne doze) i bez prateće primjene MTX-a. Taj broj se smanjuje s povećanjem doze istodobno primjenjivanog MTX-a. Ti su podaci u skladu sa zabilježenim podacima.

Psorijatični artritis

Ukupni postotak bolesnika s protutijelima na lijek Cimzia koja su otkrivena barem u jednoj prilici do 24. tjedna bio je 11,7% u fazi III placebom kontroliranog ispitivanja u bolesnika s psorijatičnim artritisom. Stvaranje protutijela povezano je sa smanjenom koncentracijom lijeka u plazmi.

Tijekom čitavog ispitivanja (do 4 godine izloženosti), ukupan postotak bolesnika kod kojih su barem jednom otkrivena protutijela na lijek Cimzia iznosio je 17,3% (u 8,7% njih stvaranje protutijela na lijek Cimzia bilo je prolazno, dok je u dodatnih 8,7% bilo trajno). Ukupan postotak bolesnika s pozitivnim nalazom na protutijela i trajnim sniženjem koncentracije lijeka u plazmi procijenjen je na 11,5 %.

Plak psorijaza

U ispitivanju faze III s kontrolom placebom i aktivnim lijekom, postoci bolesnika koji su bili pozitivni na antitijela na lijek Cimzia u najmanje jednom slučaju tijekom liječenja do 48. tjedna bili su 8,3% (22/265) i 19,2% (54/281) za lijek Cimzia od 400 mg svaka 2 tjedna, odnosno lijek Cimzia 200 mg svaka 2 tjedna. U ispitivanjima CIMPASI-1 i CIMPASI-2, šezdesetoro bolesnika bilo je pozitivno na antitijela, od tih bolesnika 27 se moglo procijeniti za neutralizirajuća antitijela i bili su pozitivni. Prvi slučajevi pozitivnosti na antitijela u razdoblju otvorenog liječenja zabilježeni su u 2,8% (19/668) bolesnika. Pozitivnost na antitijela bila je povezana sa sniženom koncentracijom lijeka u plazmi, a kod nekih bolesnika, sa smanjenom djelotvornošću.

Aksijalni spondiloartritis

AS001

Ukupni postotak bolesnika s protutijelima na lijek Cimzia koja su otkrivena u barem jednoj prilici do 24. tjedna bio je 4,4% u placebom kontroliranom ispitivanju faze III AS001 u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom (subpopulacije s ankilozantnim spondilitisom i neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom). Stvaranje protutijela povezano je sa sniženom koncentracijom lijeka u plazmi.

Tijekom čitavog ispitivanja (do 192 tjedna), ukupan postotak bolesnika kod kojih su barem jednom otkrivena protutijela na lijek Cimzia iznosio je 9,6% (u 4,8% njih stvaranje protutijela na lijek Cimzia bilo je prolazno, dok je u dodatnih 4,8% bilo trajno). Ukupan postotak bolesnika s pozitivnim nalazom na protutijela i trajnim sniženjem koncentracije lijeka u plazmi procijenjen je na 6,8 %.

AS0006 i C-OPTIMISE

U ispitivanju AS0006 (a kasnije i u ispitivanju C-OPTIMISE) po prvi je put upotrijebljen osjetljiviji test tolerantiji na lijek, što je rezultiralo većim udjelom uzoraka s mjerljivom količinom protutijela na lijek Cimzia, a time i većom incidencijom klasificiranja bolesnika u bolesnike pozitivne na protutijelo. U ispitivanju AS0006, ukupna incidencija bolesnika koji su bili pozitivni na protutijela na lijek Cimzia iznosila je 97% (248/255 bolesnika) nakon najviše 52 tjedna liječenja. Samo najviši titri bili su povezani sa smanjenim razinama lijeka Cimzia u plazmi, no nije zabilježen utjecaj na djelotvornost. Slični rezultati u pogledu protutijela na lijek Cimzia zabilježeni su i u C-OPTIMISE. Rezultati C-OPTIMISE također su ukazali da smanjenje doze lijeka Cimzia na 200 mg svaka 4 tjedna ne mijenja ishode imunogenosti.

Oko 22% (54/248) bolesnika u AS0006 koji su bili pozitivni na protutijela na lijek Cimzia u bilo kojem trenutku, imalo je protutijela koja su bila klasificirana kao neutralizirajuća. Status neutralizirajućih protutijela u ispitivanju C-OPTIMISE nije ocijenjen.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Koncentracije certolizumabpegola u plazmi u velikoj su mjeri proporcionalne dozi. Farmakokinetika zabilježena u bolesnika s reumatoidnim artritisom i psorijazom bila je dosljedna onoj koja je viđena kod zdravih ispitanika.

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene vršne koncentracije certolizumabpegola u plazmi postižu se između 54 i 171 sat nakon injiciranja. Bioraspoloživost certolizumabpegola (F) je oko 80% (raspon 76% do 88%) nakon supkutane primjene u odnosu na intravensku primjenu.

Distribucija

Populacijskom farmakokinetičkom analizom prividan volumen distribucije (V/F) u bolesnika s reumatoidnim artritisom procijenjen je na 8,01 l i kod farmakokinetičke analize populacije bolesnika s plak psorijazom procijenjen je na 4,71 l.

Biotransformacija i eliminacija

PEGilacija, kovalentno vezanje PEG-polimera na peptide, različitim mehanizmima odgađa eliminaciju tih spojeva iz cirkulacije, uključujući smanjenje bubrežnog klirensa, smanjenje proteolize i smanjenu imunogenost. U skladu s tim, certolizumabpegol je Fab fragment protutijela koji je, kako bi se produžilo terminalno poluvrijeme eliminacije Fab-a na vrijednost koja odgovara onoj za cijelo protutijelo, konjugiran s PEG-om. Terminalni poluvijek faze eliminacije ($t_{1/2}$) bio je oko 14 dana za sve testirane doze.

U farmakokinetičkoj analizi populacije s reumatoidnim artritisom klirens nakon subkutane primjene procijenjen je na 21,0 ml/h, uz varijabilnost između ispitanika od 30,8% (CV) te 22% varijabilnosti između ispitivanja. Kada se procjenjivala prethodnom metodom ELISA, prisutnost protutijela na certolizumabpegol uzrokovala je otprilike trostruko povećanje klirensa. U bolesnika s RA tjelesne težine od 40 kg, odnosno 120 kg, u usporedbi s osobom od 70 kg, klirens može biti 29% manji, odnosno 38% veći. Klirens nakon supkutane primjene u bolesnika s psorijazom procijenjen je na 14 ml/h, uz varijabilnost između ispitanika od 22,2% (CV).

Fab fragment uključuje proteinske dijelove te se može očekivati da će se proteolizom razgraditi u peptide i aminokiseline. Dekonjugirani PEG dio brzo se eliminira iz plazme, no nije poznato koliki se udio izluči preko bubrega.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena posebna klinička ispitivanja za ocjenu učinka oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku certolizumabpegola ili njegovog PEG dijela. Međutim, populacijska farmakokinetička analiza temeljena na ispitanicima s blagim oštećenjem funkcije bubrega nije pokazala utjecaj na klirens kreatinina. Za preporuke doziranja u bolesnika s umjereno i teško

oštećenom funkcijom bubrega još nema dovoljno podataka. Očekuje se da farmakokinetika PEG dijelova certolizumabpegola ovisi o funkciji bubrega, ali ona nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Posebna klinička ispitivanja za ocjenu učinka oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku certolizumabpegola nisu provedena.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)

Posebna klinička ispitivanja u starijih bolesnika nisu provedena. Međutim, nije uočen učinak dobi tijekom populacijske farmakokinetičke analize u bolesnika s reumatoidnim artritisom među kojima je 78 ispitanika (13,2% populacije) bilo u dobi od 65 godina ili više, a najstariji ispitanik bio je u dobi od 83 godine. Nije zabilježen učinak dobi u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u odraslih bolesnika s plak psorijazom.

Spol

Nema učinka spola na farmakokinetiku certolizumabpegola. Kako se klirens smanjuje sa smanjenjem tjelesne težine, može se očekivati da sustavna izloženost certolizumabpegola u žena može općenito biti nešto veća.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Na osnovi podataka kliničkih ispitivanja faze II i III u bolesnika s reumatoidnim artritisom, populacijski odnos izloženosti i odgovora utvrđen je između prosječnih koncentracija u plazmi certolizumabpegola unutar intervala doziranja (C_{avg}) i djelotvornosti (prema definiciji bolesnika s ACR 20 odgovorom). Tipičan C_{avg} kojim se postiže polovica najveće vjerojatnosti ACR 20 odgovora (EC_{50}) iznosio je 17 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 10-23 $\mu\text{g/ml}$). Slično tome, na osnovi podataka kliničkih ispitivanja faze III u bolesnika s psorijazom, populacijski odnos izloženosti i odgovora utvrđen je između koncentracija certolizumabpegola u plazmi i PASI-ja s EC_{90} od 11,1 $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ključna neklinička ispitivanja sigurnosti provedena su u makaki majmuna. U štakora i majmuna, pri dozama koje su bile veće nego one primjenjivane u ljudi, histopatologija je otkrila vakuolizaciju stanica, prisutnu prvenstveno u makrofagima, u brojnim organima (limfnim čvorovima, na mjestu primjene, slezeni, nadbubrežnoj žlijezdi, maternici, cerviksu, koroidnom pleksusu u mozgu te epitelnim stanicama koroidnog pleksusa). Vjerojatno je taj nalaz posljedica staničnog unosa dijela PEG molekule. *In vitro* funkcijska ispitivanja na ljudskim vakuoliziranim makrofagima pokazala su da su sve testirane funkcije očuvane. Ispitivanja u štakora pokazala su da se > 90% jednokratno primijenjenog PEG-a eliminira unutar 3 mjeseca mokraćom, koja je i glavni put izlučivanja.

Certolizumabpegol ne reagira križno s TNF-om glodavaca. Stoga su ispitivanja reprodukcije toksičnosti provedena s homolognim reagensom koji prepoznaje TNF štakora. Vrijednost tih podataka u evaluaciji rizika u ljudi može biti ograničena. Primjenom glodavcima prilagođenog pegiliranog Fab-a na TNF α štakora (cTN3 PF) nisu zabilježene nuspojave na zdravstveno stanje majke ili plodnost ženke, embrio-fetalne te perinatalne i postnatalne reproduktivne indekse u štakora nakon proizvedene TNF α supresije. U mužjaka štakora zabilježena je smanjena pokretljivost spermija te trend smanjivanja njihovog broja.

Ispitivanja distribucije pokazala su da je prolaz cTN3 PF-a kroz placentu i majčino mlijeko u fetalnu i neonatalnu cirkulaciju zanemariv. Certolizumabpegol se ne veže za humani neonatalni Fc receptor (FcRn). Podaci iz *ex vivo* modela zatvorenog – kružnog prijenosa kroz placentu u ljudi pokazuje nizak ili zanemariv prijenos u fetalni odjeljak. Povrh toga, pokusi transcitoze posredovane FcRn-om u stanicama transficiranim humanim FcRn-om pokazali su zanemariv prijenos (vidjeti dio 4.6).

Neklinička ispitivanja nisu pokazala mutagene ni klastogene učinke. Ispitivanja karcinogenosti za certolizumabpegol nisu provedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev acetat
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Vidjeti i dio 6.4 za rok valjanosti vezan uz čuvanje na sobnoj temperaturi do najviše 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Uložak za dozator čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Ulošci za dozator mogu se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 10 dana, zaštićeni od svjetlosti. Na kraju tog razdoblja ulošci za dozator **moraju se upotrijebiti ili baciti.**

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Uložak za dozator volumena 1 ml koji sadrži napunjenu štrcaljku (staklo tipa I) s klipom štrcaljke (brombutilna guma). Napunjena štrcaljka sadrži 200 mg certolizumabpegola. Zaštitni poklopac na igli načinjen je od stirensko-butadienske gume koja sadrži epoksipren, derivat lateksa prirodne gume (vidjeti dio 4.4).

Pakiranje od 2 uloška za dozator i 2 alkoholne vaticice.

Višestruko pakiranje koje sadrži 6 (3 pakiranja po 2) uložaka za dozator i 6 (3 pakiranja po 2) alkoholnih vatica.

Višestruko pakiranje koje sadrži 10 (5 pakiranja po 2) uložaka za dozator i 10 (5 pakiranja po 2) alkoholnih vatica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opsežne upute za pripremu i primjenu lijeka Cimzia u ulošku za dozator dane su u uputi o lijeku i korisničkom priručniku koji dolazi s „ava” elektromehaničkim uređajem za injekciju.

Ovaj lijek je namijenjen samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/544/008

EU/1/09/544/009

EU/1/09/544/010

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 1. listopada 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16 svibnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

• **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja prije puštanja lijeka u promet mora osigurati da svi liječnici za koje se očekuje da će propisati/primijeniti lijek Cimzia dobiju informacijski paket za liječnika koji sadrži sljedeće:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Karticu s podsjetnicima za bolesnika

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Vanjska kutija (za pakiranje od 2 napunjene štrcaljke i 2 alkoholne vaticice)****1. NAZIV LIJEKA**

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
certolizumabpegol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 200 mg certolizumabpegola u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat, natrijev klorid i voda za injekcije.
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
2 napunjene štrcaljke za jednokratnu uporabu
2 alkoholne vaticice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/544/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Cimzia 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**Višestruko pakiranje od 6 (3 pakiranja od 2 napunjene štrcaljke i 2 alkoholne vaticice)
(s plavim okvirom)**

1. NAZIV LIJEKA

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
certolizumabpegol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 200 mg certolizumabpegola u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat, natrijev klorid i voda za injekcije.
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Višestruko pakiranje: 6 (3 x 2) napunjenih štrcaljki za jednokratnu uporabu i 6 (3 x 2) alkoholnih
vatica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/544/002

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Cimzia 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Višestruko pakiranje od 10 (5 pakiranja od 2 napunjene štrcaljke i 2 alkoholne vatices) (s plavim okvirom)

1. NAZIV LIJEKA

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
certolizumabpegol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 200 mg certolizumabpegola u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat, natrijev klorid i voda za injekcije.
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Višestruko pakiranje: 10 (5 x 2) napunjenih štrcaljki za jednokratnu uporabu i 10 (5 x 2) alkoholnih vatica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/544/004

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Cimzia 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA SREDNJEM PAKIRANJU

Unutarnja kutija unutar višestrukog pakiranja od 6 (za 2 napunjene štrcaljke i 2 alkoholne vaticе) (bez plavog okvira)

1. NAZIV LIJEKA

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
certolizumabpegol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 200 mg certolizumabpegola u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat, natrijev klorid i voda za injekcije.
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
2 napunjene štrcaljke za jednokratnu uporabu
2 alkoholne vaticе
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/544/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Cimzia 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA SREDNJEM PAKIRANJU

Unutarnja kutija unutar višestrukog pakiranja od 10 (za 2 napunjene štrcaljke i 2 alkoholne vaticе) (bez plavog okvira)

1. NAZIV LIJEKA

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
certolizumabpegol

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 200 mg certolizumabpegola u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat, natrijev klorid i voda za injekcije.
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
2 napunjene štrcaljke za jednokratnu uporabu
2 alkoholne vaticе
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/544/004

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Cimzia 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Vanjska kutija (za pakiranja od 2 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu i 2 alkoholne vaticе)****1. NAZIV LIJEKA**

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
certolizumabpegol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 200 mg certolizumabpegola u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat, natrijev klorid i voda za injekcije.
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
2 napunjene štrcaljke za jednokratnu uporabu sa štitnikom za iglu
2 alkoholne vaticе

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za zdravstvene radnike.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/544/003

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Cimzia 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

TEKST NA POLEDINI SPREMNIKA

1. NAZIV LIJEKA

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
certolizumabpegol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Vanjska kutija (za pakiranja od 2 napunjene brizgalice i 2 alkoholne vatices)****1. NAZIV LIJEKA**

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
certolizumabpegol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 200 mg certolizumabpegola u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat, natrijev klorid i voda za injekcije.
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (AutoClicks)
2 napunjene brizgalice za jednokratnu uporabu (AutoClicks)
2 alkoholne vatices

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/544/005

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Cimzia 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija višestrukog pakiranja od 6 (3 pakiranja od 2 napunjene brizgalice i 2 alkoholne vatices) (s plavim okvirom)

1. NAZIV LIJEKA

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
certolizumabpegol

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 200 mg certolizumabpegola u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat, natrijev klorid i voda za injekcije.
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (AutoClicks)
Višestruko pakiranje: 6 (3 x 2) napunjenih brizgalica za jednokratnu uporabu (AutoClicks) i 6 (3 x 2) alkoholnih vatica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/544/006

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Cimzia 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija višestrukog pakiranja od 10 (5 pakiranja od 2 napunjene brizgalice i 2 alkoholne vaticе) (s plavim okvirom)

1. NAZIV LIJEKA

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
certolizumabpegol

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 200 mg certolizumabpegola u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat, natrijev klorid i voda za injekcije.
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (AutoClicks)
Višestruko pakiranje: 10 (5 x 2) napunjenih brizgalica za jednokratnu uporabu (AutoClicks)
i 10 (5 x 2) alkoholnih vatica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/544/007

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Cimzia 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA SREDNJEM PAKIRANJU

Unutarnja kutija unutar višestrukog pakiranja od 6 (za 2 napunjene brizgalice i 2 alkoholne vaticе) (bez plavog okvira)

1. NAZIV LIJEKA

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
certolizumabpegol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 200 mg certolizumabpegola u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat, natrijev klorid i voda za injekcije.
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (AutoClicks)
2 napunjene brizgalice za jednokratnu uporabu (AutoClicks)
2 alkoholne vaticе
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/544/006

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Cimzia 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA SREDNJEM PAKIRANJU

Unutarnja kutija unutar višestrukog pakiranja od 10 (za 2 napunjene brizgalice i 2 alkoholne vaticе) (bez plavog okvira)

1. NAZIV LIJEKA

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
certolizumabpegol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 200 mg certolizumabpegola u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat, natrijev klorid i voda za injekcije.
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (AutoClicks)
2 napunjene brizgalice (AutoClicks)
2 alkoholne vaticе
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/544/007

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Cimzia 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Vanjska kutija (za pakiranja od 2 uloška za dozator i 2 alkoholne vaticice)****1. NAZIV LIJEKA**

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u ulošku za dozator
certolizumabpegol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan uložak za dozator sadrži 200 mg certolizumabpegola u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat, natrijev klorid i voda za injekcije.
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u ulošku za dozator
2 uloška za dozator za jednokratnu uporabu
2 alkoholne vaticice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Uložak za dozator čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/544/008

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Cimzia 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**Kutija višestrukog pakiranja od 6 (3 pakiranja od 2 uloška za dozator i 2 alkoholne vaticice)
(s plavim okvirom)**

1. NAZIV LIJEKA

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u ulošku za dozator
certolizumabpegol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan uložak za dozator sadrži 200 mg certolizumabpegola u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat, natrijev klorid i voda za injekcije.
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u ulošku za dozator
Višestruko pakiranje: 6 (3 x 2) uložaka za dozator za jednokratnu uporabu i 6 (3 x 2) alkoholnih vatica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Uložak za dozator čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/544/009

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Cimzia 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija višestrukog pakiranja od 10 (5 pakiranja po 2 uloška za dozator i 2 alkoholne vaticе) (s plavim okvirom)

1. NAZIV LIJEKA

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u ulošku za dozator
certolizumabpegol

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan uložak za dozator sadrži 200 mg certolizumabpegola u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat, natrijev klorid i voda za injekcije.
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u ulošku za dozator
Višestruko pakiranje: 10 (5 x 2) uložaka za dozator za jednokratnu uporabu i 10 (5 x 2) alkoholnih vatica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Uložak za dozator čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/544/010

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Cimzia 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA SREDNJEM PAKIRANJU

Unutarnja kutija unutar višestrukog pakiranja od 6 (za 2 uloška za dozator i 2 alkoholne vaticice) (bez plavog okvira)

1. NAZIV LIJEKA

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u ulošku za dozator
certolizumabpegol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan uložak za dozator sadrži 200 mg certolizumabpegola u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat, natrijev klorid i voda za injekcije.
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u ulošku za dozator
2 uloška za dozator za jednokratnu uporabu
2 alkoholne vaticice
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Uložak za dozator čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/544/009

13. BROJ SERIJE

Seriya

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Cimzia 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA SREDNJEM PAKIRANJU

Unutarnja kutija unutar višestrukog pakiranja od 10 (za 2 uloška za dozator i 2 alkoholne vaticе) (bez plavog okvira)

1. NAZIV LIJEKA

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u ulošku za dozator
certolizumabpegol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan uložak za dozator sadrži 200 mg certolizumabpegola u jednom ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat, natrijev klorid i voda za injekcije.
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u ulošku za dozator
2 uloška za dozator za jednokratnu uporabu
2 alkoholne vaticе
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Uložak za dozator čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/544/010

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Cimzia 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA ŠTRCALJKU/BRIZGALICU/ULOŽAK ZA DOZATOR**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Cimzia 200 mg injekcija
certolizumabpegol
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki certolizumabpegol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Cimzia i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Cimzia
3. Kako primjenjivati lijek Cimzia
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Cimzia
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Vaš će Vam liječnik također dati Karticu s podsjetnicima za bolesnika koja sadrži bitne sigurnosne informacije s kojima morate biti upoznati prije no što dobijete lijek Cimzia i tijekom liječenja lijekom Cimzia. Imajte Karticu s podsjetnicima sa sobom.

1. Što je Cimzia i za što se koristi

Cimzia sadrži djelatnu tvar certolizumabpegol koji je dio ljudskog protutijela. Protutijela su bjelančevine koje specifično prepoznaju druge bjelančevine i vežu se na njih. Cimzia se veže na specifičnu bjelančevinu koji se zove faktor nekroze tumora α (TNF α). Na taj način Cimzia blokira TNF α i tako ublažava upalne bolesti poput reumatoidnog artritisa, aksijalnog spondiloartritisa, psorijatičnog artritisa i psorijaze. Lijekove koji se vežu na TNF α također zovemo i blokatorima TNF-a.

Cimzia se primjenjuje u odraslih bolesnika za liječenje sljedećih upalnih bolesti:

- **reumatoidnog artritisa,**
- **aksijalnog spondiloartritisa** (uključujući ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloarthritis bez radiografskih dokaza za ankilozantni spondilitis),
- **psorijatičnog artritisa**
- **plak psorijaze.**

Reumatoidni artritis

Cimzia se primjenjuje u liječenju reumatoidnog artritisa. Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova. Bolujete li od umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa, liječnik Vam prvo može propisati druge lijekove, najčešće metotreksat. Ne reagirate li dovoljno dobro na te lijekove, liječnik će Vam u svrhu liječenja reumatoidnog artritisa propisati lijek Cimzia u kombinaciji s metotreksatom. Procijeni li Vaš liječnik da liječenje metotreksatom nije odgovarajuće, Cimzia se može primijeniti samostalno.

Cimzia se, u kombinaciji s metotreksatom, može primijeniti i u liječenju teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa bez prethodnog liječenja metotreksatom ili drugim lijekovima.

Cimzia, koju ćete primjenjivati u kombinaciji s metotreksatom, se koristi kako bi se:

- ublažili znakovi i simptomi Vaše bolesti,
- usporila oštećenja hrskavice i kostiju zglobova uzrokovana bolešću,
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost i olakšalo obavljanje svakodnevnih poslova.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiografskih dokaza ankilozantnog spondilitisa

Cimzia se primjenjuje za liječenje teškog aktivnog ankilozantnog spondilitisa i aksijalnog spondiloartritisa bez radiografskih dokaza za ankilozantni spondilitis (ponekad znanog kao i neradiografski aksijalni spondiloartritis). Ove bolesti su upalne bolesti kralježnice. Bolujete li od ankilozantnog spondilitisa ili neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa, liječnik će Vam prvo propisati druge lijekove. Ne odgovorite li dovoljno dobro na te lijekove, liječnik će Vam propisati lijek Cimzia kako bi se:

- ublažili znakovi i simptomi Vaše bolesti,
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost i olakšalo obavljanje svakodnevnih poslova.

Psorijatični artritis

Cimzia se primjenjuje u liječenju aktivnog psorijatičnog artritisa. Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova obično popraćena psorijazom. Bolujete li od aktivnog psorijatičnog artritisa, liječnik će Vam prvo propisati druge lijekove, najčešće metotreksat. Ne odgovorite li dovoljno dobro na te lijekove, liječnik će Vam propisati lijek Cimzia u kombinaciji s metotreksatom kako bi se:

- ublažili znakovi i simptomi Vaše bolesti,
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost i olakšalo obavljanje svakodnevnih poslova.

Procijeni li Vaš liječnik da liječenje metotreksatom nije odgovarajuće, Cimzia se može davati samostalno.

Plak psorijaza

Cimzia se koristi za liječenje umjerene do teške plak psorijaze. Plak psorijaza je upalna bolest kože, a može zahvatiti i vlasište i nokte.

Cimzia se koristi za ublažavanje upale kože i drugih znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Cimzia

NEMOJTE primjenjivati lijek Cimzia

- ako ste **ALERGIČNI** (preosjetljivi) na certolizumabpegol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate tešku infekciju, uključujući aktivnu **TUBERKULOZU** (TB)
- ako imate umjereno do teško **ZATAJENJE SRCA**. Obavijestite svog liječnika ako imate ili ste imali tešku bolest srca.

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite liječnika prije liječenja lijekom Cimzia ako se bilo koje od sljedećih upozorenja odnosi na Vas:

Alergijske reakcije

- ako iskusite **ALERGIJSKE REAKCIJE** kao što su stezanje u prsima, piskanje pri disanju, omaglice, oticanje ili osip, **ODMAH** prestanite primjenjivati lijek Cimzia i obavijestite svog liječnika. Neke od tih reakcija mogu se pojaviti nakon prve primjene lijeka Cimzia.
- ako ste ikad imali alergijsku reakciju na lateks.

Infekcije

- ako ste imali **PONAVLJAJUĆE ili OPORTUNISTIČKE INFEKCIJE** ili druga stanja koja povećavaju rizik nastanka infekcija (kao što je liječenje imunosupresivima koji mogu smanjiti Vašu sposobnost obrane od infekcija).

- ako imate infekciju ili Vam se pojave simptomi kao što su vrućica, rane, umor ili problemi sa zubima. Tijekom liječenja lijekom Cimzia infekcije se mogu lakše razviti, uključujući teške ili u rijetkim slučajevima životno ugrožavajuće infekcije.
- u bolesnika liječenih lijekom Cimzia zabilježeni su slučajevi **TUBERKULOZE (TB)** te će Vas prije liječenja lijekom Cimzia liječnik pregledati imate li znakove i simptome tuberkuloze. To će uključivati detaljnu anamnezu, rendgensko snimanje pluća i tuberkulinski kožni test. Rezultate tih testova treba zabilježiti u Vašoj Kartici s podsjetnicima za bolesnika. Ako se utvrdi postojanje latentne (inaktivne) tuberkuloze, možda ćete trebati provesti odgovarajuće antituberkulozno liječenje prije nego počnete primjenjivati lijek Cimzia. U rijetkim se slučajevima može razviti tuberkuloza tijekom terapije čak i ako ste dobili preventivno liječenje za tuberkulozu. Vrlo je važno da svom liječniku kažete ako ste prije imali tuberkulozu ili ako ste bili u bliskom kontaktu s osobom koja je imala tuberkulozu. Ako se simptomi tuberkuloze (dugotrajni kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blago povišena tjelesna temperatura) ili neka druga infekcija pojave tijekom ili nakon liječenja lijekom Cimzia, odmah o tome obavijestite svog liječnika.
- ako imate rizik ili ste nosilac ili imate aktivnu infekciju **VIRUSOM HEPATITISA B (HBV)**, Cimzia može povećati rizik reaktivacije u ljudi koji su nosioci tog virusa. Ako se to dogodi, trebate prestati primjenjivati lijek Cimzia. Prije početka liječenja lijekom Cimzia liječnik će Vas testirati na infekciju HBV-om.

Zatajenje srca

- ako imate blago **ZATAJENJE SRCA** i liječite se lijekom Cimzia, liječnik će strogo nadzirati stanje Vašeg zatajenja srca. Ako imate ili ste imali tešku bolest srca, obavezno o tome obavijestite svog liječnika. Ako Vam se razviju novi ili pogoršaju postojeći simptomi zatajenja srca (npr. osjećaj nedostatka zraka ili oticanje stopala), morate se odmah javiti svom liječniku. Liječnik može odlučiti da prekinete liječenje lijekom Cimzia.

Zloćudni tumor

- u rijetkim slučajevima zabilježena je pojava **ZLOĆUDNIH TUMORA** u bolesnika koji su liječeni lijekom Cimzia ili drugim blokatorima TNF-a. Osobe koji imaju težak oblik reumatoidnog artritisa i kojima bolest dugo traje mogu imati povećan rizik razvoja zloćudnog tumora limfnog sustava koji se zove limfom. Ako primjenjujete lijek Cimzia, moguće je da se rizik za nastanak limfoma ili drugih oblika zloćudnih tumora povećá. Osim toga, rijetko su zabilježeni slučajevi nemelanomskih tumora kože u bolesnika koji su primjenjivali lijek Cimzia. Ako se pojave nove promjene na koži za vrijeme ili nakon liječenja lijekom Cimzia ili se postojećima promijeni izgled, obavijestite o tome svog liječnika.
- u djece i adolescenata koji uzimaju blokatore TNF-a zabilježeni su slučajevi zloćudnih tumora, uključujući i neuobičajene vrste, od kojih su neki imali smrtni ishod (pogledajte u nastavku pod „Djeca i adolescenti“).

Ostali poremećaji

- bolesnici s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) ili teški pušači mogu imati povećan rizik pojave zloćudnog tumora tijekom liječenja lijekom Cimzia. Ako imate KOPB ili ste teški pušač, obavijestite o tome svog liječnika koji će procijeniti je li liječenje blokatorima TNF-a za Vas odgovarajuće.
- ako imate bolesti živčanog sustava kao što je multipla skleroza, liječnik će procijeniti trebate li primjenjivati lijek Cimzia.
- u nekih bolesnika organizam ne proizvodi dovoljno krvnih stanica koje pomažu organizmu u obrani od infekcija ili u zaustavljanju krvarenja. Ako imate dugotraju vrućicu koja ne prolazi, modrice ili vrlo lako prokrvarite ili ste jako blijedi, odmah se javite svom liječniku. Liječnik može odlučiti da se liječenje lijekom Cimzia prekine.
- u rijetkim slučajevima mogu se javiti simptomi bolesti koja se zove lupus (na primjer dugotrajan osip, vrućica, bolnost zglobova i umor). Ako primijetite te simptome, javite se svom liječniku. Vaš liječnik može odlučiti da se liječenje lijekom Cimzia prekine.

Cijepljenja

- posavjetujte se sa svojim liječnikom ako se morate cijepiti ili ste se cijepili. Tijekom liječenja lijekom Cimzia ne smijete primiti određena (živa) cjepiva.
- Određena cjepiva mogu uzrokovati infekcije. Ako ste primali lijek Cimzia dok ste bili trudni Vaše dijete može imati povišeni rizik od dobivanja takve infekcije do otprilike pet mjeseci od zadnje doze koju ste primili u trudnoći. Važno je da obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da primjenjujete lijek Cimzia kako bi oni mogli odlučiti kada će Vaše dijete moći primiti bilo koje cjepivo.

Kirurški zahvati ili zahvati na zubima

- posavjetujte se sa svojim liječnikom ako planirate ići na operaciju ili zahvat na zubima. Obavijestite kirurga ili zubara koji će izvršiti zahvat da primjenjujete lijek Cimzia i pokažite mu svoju Karticu s podsjetnicima za bolesnika.

Djeca i adolescenti

Cimzia se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Cimzia

Ako uzimate sljedeće lijekove za liječenje reumatoidnog artritisa, **NE** smijete primjenjivati lijek Cimzia:

- anakinru
- abatacept

Ako imate dodatna pitanja, savjetujte se sa svojim liječnikom.

Cimzia se može primjenjivati istodobno:

- s metotreksatom,
- s kortikosteroidima, ili
- s lijekovima za liječenje boli, uključujući nesteroidne protuupalne lijekove (koje također zovemo NSAID).

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Postoji ograničeno iskustvo s primjenom lijeka Cimzia u trudnica.

Cimzia se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je uistinu potrebna. Ako ste žena u reproduktivnoj dobi, raspravite sa svojim liječnikom primjenu odgovarajuće kontracepcije dok primjenjujete lijek Cimzia. Za žene koje planiraju trudnoću, potrebno je razmotriti kontracepciju tijekom 5 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Cimzia.

Ako ste primali lijek Cimzia u trudnoći Vaše dijete može imati povišeni rizik od dobivanja infekcije. Važno je da obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da primjenjujete lijek Cimzia prije nego Vaše dijete primi bilo koje cjepivo (za više informacija vidjeti dio o cijepljenju).

Cimzia se može primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Cimzia može imati blagi utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Nakon primjene lijeka Cimzia može se javiti omaglica (uključujući osjećaj da se soba okreće, zamagljen vid i umor).

Cimzia sadrži natrijev acetat i natrijev klorid

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) na 400 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Cimzia

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Reumatoidni artritis

- Početna doza za odrasle s reumatoidnim artritismom je 400 mg, a primjenjuje se u 0., 2., i 4. tjednu.
- Nakon toga slijedi doza održavanja od 200 mg koja se primjenjuje svaka 2 tjedna. Ako odgovorite na lijek, Vaš liječnik može propisati alternativnu dozu održavanja od 400 mg svaka 4 tjedna.
- Liječenje metotreksatom nastavlja se tijekom primjene lijeka Cimzia. Ako liječnik odluči da je metotreksat neprikladan, možete primjenjivati samo lijek Cimzia.

Aksijalni spondiloartritis

- Početna doza za odrasle s aksijalnim spondiloartritismom je 400 mg, a primjenjuje se u 0., 2., i 4. tjednu.
- Nastavlja se s dozom održavanja od 200 mg svaka 2 tjedna (od 6. tjedna) ili 400 mg svaka 4 tjedna (od 8. tjedna) kao što vam je rekao Vaš liječnik. Ako ste primali lijek Cimzia najmanje 1 godinu i reagirali na lijek, Vaš liječnik može Vam propisati smanjenu dozu održavanja od 200 mg svaka 4 tjedna.

Psorijatični artritis

- Početna doza za odrasle s psorijatičnim artritismom je 400 mg, a primjenjuje se u 0., 2., i 4. tjednu.
- Nakon toga slijedi doza održavanja od 200 mg koja se primjenjuje svaka 2 tjedna. Ako odgovorite na lijek, Vaš liječnik može propisati alternativnu dozu održavanja od 400 mg svaka 4 tjedna.
- Liječenje metotreksatom nastavlja se tijekom primjene lijeka Cimzia. Ako liječnik odluči da je metotreksat neprikladan, možete primjenjivati samo lijek Cimzia.

Plak psorijaza

- Početna doza za odrasle s plak psorijazom je 400 mg svaka 2 tjedna koja se daje u 0., 2. i 4. tjednu
- Zatim slijedi doza održavanja od 200 mg svaka 2 tjedna ili 400 mg svaka 2 tjedna prema uputama liječnika.

Kako se daje Cimzia

Lijek Cimzia će Vam u pravilu primijeniti liječnik specijalist ili drugi zdravstveni radnik. Dobit ćete lijek Cimzia kao jednu (doza od 200 mg) ili dvije injekcije (doza od 400 mg) ispod kože (supkutana primjena, skraćenica: s.c.). Obično se primjenjuje u područje bedra ili trbuha. Nemojte injicirati u područje gdje je koža crvena, postoji podljev ili je koža otvrdnula.

Upute za samostalno injiciranje lijeka Cimzia

Nakon što se odgovarajuće osposobite, liječnik Vam može odobriti da si sami injicirate lijek Cimzia. Obavezno pročitajte upute na kraju ove upute o lijeku o tome kako se injicira Cimzia.

Ukoliko Vam je liječnik dopustio da sami injicirate lijek, morate otići liječniku na kontrolu prije nastavka samostalnog injiciranja:

- nakon 12 tjedana ako imate reumatoidni artritis, aksijalni spondiloartritis ili psorijatični artritis, ili
- nakon 16 tjedana ako imate plak psorijazu.

To je potrebno kako bi procijenio djeluje li Cimzia ili Vam je potrebno drugo liječenje.

Ako primijenite više lijeka Cimzia nego što ste trebali

Ako Vam je liječnik odobrio da sami injicirate lijek i Vi slučajno injicirate lijek Cimzia češće nego što Vam je liječnik odredio, odmah obavijestite svog liječnika o tome. Uvijek uzmite Karticu s podsjetnicima za bolesnika i vanjsko pakiranje lijeka Cimzia sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Cimzia

Ako Vam je liječnik odobrio da sami injicirate lijek i Vi ste ga zaboravili injicirati, injicirajte sljedeću dozu čim se sjetite. Nakon toga, razgovarajte sa svojim liječnikom i nastavite primjenjivati lijek prema uputama.

Ako prestanete primjenjivati lijek Cimzia

Nemojte prestati primjenjivati lijek Cimzia bez da o tome obavijestite liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite neku od sljedećih nuspojava **ODMAH** o tome obavijestite liječnika:

- jako izražen osip, koprivnjača i drugi znakovi alergijske reakcije (urtikarija)
- otečeno lice, ruke, stopala (angioedem)
- otežano disanje, gutanje (za te simptome uzroci su različiti)
- nedostatak zraka u fizičkom naporu, odnosno u ležećem položaju ili otečena stopala (zatajenje srca)
- simptomi poremećaja krvi kao što su dugotrajna vrućica, modrice, krvarenje, bljedilo (pancitopenija, anemija, smanjeni broj krvnih pločica, smanjeni broj bijelih krvnih stanica).
- ozbiljni kožni osipi. Mogu se pojaviti kao crvenkaste mrlje nalik na metu ili u obliku okruglih područja često sa mjehurićima u njihovoj sredini na trupu, ljuštenje kože, ranice u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima kojima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom).

Ako primijetite neku od sljedećih nuspojava, **ČIM PRIJE** o tome obavijestite svog liječnika:

- znakovi infekcije kao što su vrućica, opća slabost, rane, problemi sa zubima, peckanje prilikom mokrenja
- slabost ili umor
- kašljanje
- trnci
- utrnulost
- dvoslike
- slabost u rukama i nogama
- oteklina ili otvorena rana koji ne cijeli

Prethodno navedeni simptomi mogu biti i posljedica nekih u nastavku navedenih nuspojava koje su zabilježene tijekom liječenja lijekom Cimzia:

Često (može zahvatiti do 1 na 10 osoba):

- bakterijske infekcije različitih lokalizacija (nakupina gnoja)
- virusne infekcije (uključujući herpes simpleks, herpes zoster i gripu)
- vrućica
- povišeni krvni tlak
- osip ili svrbež
- glavobolje (uključujući migrenu)
- smetnje osjeta kao što su utrnulost, trnci i osjećaj peckanja
- osjećaj slabosti i opće loše osjećanje

- bol
- poremećaji krvi
- poremećaj rada jetre
- reakcije na mjestu injiciranja lijeka
- mučnina

Manje često (može zahvatiti do 1 na 100 osoba):

- alergijska stanja uključujući alergijski rinitis i alergijske reakcije na lijek (uključujući anafilaktički šok)
- antitijela usmjerena protiv normalnog tkiva
- zloćudni tumori krvnog i limfnog sustava kao što su limfom i leukemija
- zloćudni tumori solidnih organa
- zloćudni tumori kože, prekancerozne kožne lezije
- dobroćudni (nekancerogeni) tumori i ciste (uključujući i kožne)
- problemi s radom srca uključujući slabljenje srčanog mišića, zatajenje srca, srčani infarkt, nelagodu u prsima ili pritisak u prsima, smetnje srčanog ritma uključujući nepravilne otkucaje srca
- edem (otečenost lica ili nogu)
- simptomi lupusa (bolesti imunog/vezivnog tkiva) (bol u zglobovima, kožni osip, fotoosjetljivost i vrućica)
- upala krvnih žila
- sepsa (teška infekcija koja uzrokuje zatajivanje organa, šok ili smrt)
- tuberkuloza
- gljivične infekcije (pojavljuju se kada se smanji sposobnost organizma za obranu od infekcija)
- poremećaji dišnog sustava i upala (uključujući astmu, nedostatak zraka, kašalj, začepljenje sinusa, upalu plućne ovojnice ili otežano disanje)
- problemi u trbuhu uključujući nakupljanje tekućine u trbuhu, vrijedove (uključujući ranice u ustima), perforaciju, napuhnutost, žgaravicu, smetnje sa želucem, suha usta
- problemi sa žuču
- problemi s mišićima uključujući povišene razine mišićnih enzima
- promijenjene vrijednosti različitih soli u krvi
- promijenjene vrijednosti kolesterola i masnoća u krvi
- krvni ugrušci u venama ili plućima
- krvarenje ili modrice
- promjene u broju krvnih stanica, uključujući smanjeni broj crvenih krvnih stanica (anemija), smanjeni broj krvnih pločica ili povećani broj krvnih pločica
- otečeni limfni čvorovi
- simptomi nalik gripi, zimica, poremećaj osjeta temperature, noćno znojenje, crvenilo kože
- tjeskoba i poremećaji raspoloženja kao što su depresija, poremećaji apetita, promjene tjelesne težine
- zvonjenje u ušima
- vrtoglavica (omaglica)
- osjećaj nesvjestice, uključujući gubitak svijesti
- smetnje živaca u ekstremitetima uključujući utrnulost, trnce, osjećaj vrućine, omaglice, nevoljno drhtanje
- poremećaji kože kao što su novonastala psorijaza ili pogoršanje postojeće psorijaze, upala kože (kao što je ekcem), poremećaji žlijezda znojnice, vrijedovi, fotoosjetljivost, akne, ispadanje kose, promjene boje kože, odvajanje noktiju, suha koža i ozljede
- poremećaj cijeljenja
- bubrežne i urinarne smetnje uključujući oštećenje funkcije bubrega, krv u mokraći i smetnje mokrenja
- poremećaji menstrualnog ciklusa (mjesečnice) uključujući izostanak krvarenja ili pojačano krvarenje ili nepravilno krvarenje
- poremećaji dojki
- upala oka i očnog kapka, smetnje vida, smetnje suzenja

- povišeni neki krvni parametri (povišena alkalna fosfataza u krvi)
- produženo vrijeme u testovima koagulacije (zgrušavanja krvi)

Rijetko (može zahvatiti do 1 na 1000 osoba):

- karcinom probavnog sustava, melanom
- upala pluća (intersticijska bolest pluća, pneumonitis)
- moždani udar, začepljenje krvnih žila (arterioskleroza), oslabljena cirkulacija krvi koja uzrokuje utrnulost i bljedilo prstiju na rukama i nogama (Raynaudov fenomen), prošarano purpurno obojana koža, manje vene blizu površine kože lako postanu vidljive
- upala osrčja (perikarda)
- srčana aritmija
- povećanje slezene
- povećanje količine crvenih krvnih stanica
- nepravilan oblik bijelih krvnih stanica
- stvaranje kamenca u žučnom mjehuru
- problemi s bubrezima (uključujući nefritis)
- imuni poremećaji kao što su sarkoidoza (osip, bolni zglobovi, vrućica), serumska bolest, upala masnog tkiva, angioneurotski edem (otečenost usana, lica, grla)
- smetnje štitnjače (guša, umor, gubitak tjelesne težine)
- povišena razina željeza u tijelu
- povećanje razina mokraćne kiseline u krvi
- pokušaj samoubojstva, duševni poremećaji, delirij
- upala živaca za sluh, vid ili lice, poremećaj koordinacije ili ravnoteže
- ubrzana pokretljivost želuca i crijeva
- fistula (kanal koji povezuje jedan organ s drugim) (različite lokacije)
- poremećaji usne šupljine, uključujući bolno gutanje
- ljuštenje i mjehurići kože, promjena strukture vlasi
- poremećaj spolne funkcije
- napadaji
- pogoršanje stanja koje se zove dermatomiozitis (očituje se kao kožni osip praćen slabošću mišića)
- Stevens-Johnsonov sindrom (ozbiljno stanje kože čiji rani simptomi uključuju malaksalost, vrućicu, glavobolju i osip)
- upalni kožni osip (multiformni eritem)
- lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- multipla skleroza*
- Guillain-Barréov sindrom*
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože)*
- Kaposijev sarkom, rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži.

*Ti su događaji povezani s ovom skupinom lijekova, ali nepoznata je učestalost pojavljivanja tijekom liječenja lijekom Cimzia.

Ostale nuspojave

Kad se Cimzia primjenjivala u liječenju drugih bolesti, zabilježene su sljedeće manje česte nuspojave:

- gastrointestinalna stenoza (suženje dijela probavnog sustava).
- gastrointestinalna opstrukcija (začepljenje probavnog sustava).
- pogoršanje općeg fizičkog zdravlja.
- spontani pobačaj.
- azospermija (smanjeno stvaranje spermija).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Cimzia

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i štrcaljki iza oznake „Rok valjanosti“ ili kratice EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Napunjene štrcaljke mogu se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 10 dana, zaštićene od svjetlosti. Na kraju tog razdoblja napunjene štrcaljke **moraju se upotrijebiti ili baciti**.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je otopina promijenila boju, ako je mutna ili ako vidite čestice u njoj.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cimzia sadrži

- Djelatna tvar je certolizumabpegol. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 200 mg certolizumabpegola u jednom ml.
- Drugi sastojci su: natrijev acetat, natrijev klorid i voda za injekcije (vidjeti „Cimzia sadrži natrijev acetat i natrijev klorid“ u dijelu 2).

Kako Cimzia izgleda i sadržaj pakiranja

Cimzia dolazi u obliku otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki spremnoj za uporabu. Otopina je bistra do opalescentna, bezbojna do žuta.

Jedno pakiranje lijeka Cimzia sadrži:

- dvije otopinom napunjene štrcaljke i
- dvije alkoholne vaticе (za čišćenje izabranog mjesta injiciranja).

Dostupno je pakiranje od 2 napunjene štrcaljke i 2 alkoholne vaticе, višestruko pakiranje koje sadrži 6 (3 pakiranja po 2) napunjenih štrcaljki i 6 (3 pakiranja po 2) alkoholnih vatica te višestruko pakiranje koje sadrži 10 (5 pakiranja po 2) napunjenih štrcaljki i 10 (5 pakiranja po 2) alkoholnih vatica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgija

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

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: + 45 / 32 46 24 00

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma 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 34 74 40

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

UPUTE ZA INJICIRANJE LIJEKA CIMZIA U NAPUNJENOJ ŠTRCALJKI

Nakon odgovarajuće obuke, bolesnici si mogu sami injicirati lijek ili to može učiniti neka druga osoba, na primjer član obitelji ili prijatelj. Sljedeće upute objašnjavaju kako se Cimzia injicira. Pažljivo pročitajte upute te ih slijedite korak po korak. O tehnici samoinjiciranja podučit će Vas liječnik ili zdravstveni radnik. Nemojte si pokušavati injicirati lijek dok niste sigurni da razumijete kako pripremiti i dati injekciju.

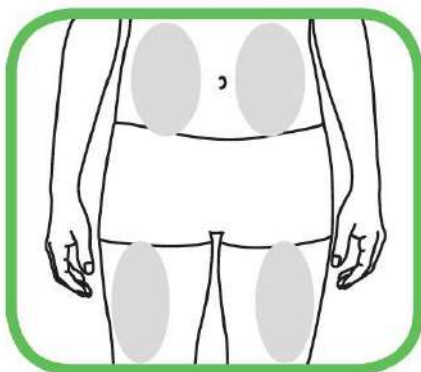
Tu injekciju ne smijete miješati u istoj štrcaljki ni s jednim drugim lijekom.

1. Priprema za injiciranje

- Uzmite pakiranje lijeka Cimzia iz hladnjaka.
 - Ako zaštitna naljepnica nedostaje ili je oštećena, nemojte primijeniti lijek i obratite se svom ljekarniku.
- Iz pakiranja lijeka Cimzia uzmite sljedeće proizvode i postavite ih na čistu i ravnu površinu:
 - jednu ili dvije napunjene štrcaljke, ovisno o propisanoj dozi
 - jednu ili dvije alkoholne vaticice
- Provjerite rok valjanosti na štrcaljki i pakiranju. Nemojte primijeniti lijek Cimzia nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju i štrcaljki iza kratice EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Prije injiciranja pričekajte da se napunjena štrcaljka ugrije na sobnu temperaturu. To traje 30 minuta, a pomoći će ublažiti nelagodu pri injiciranju.
 - Nemojte zagrijavati napunjenu štrcaljku, nego pričekajte da se sama ugrije.
- Ne uklanjajte zatvarač dok niste spremni injicirati.
- Temeljito operite ruke.

2. Odabir i priprema mjesta injiciranja

- Odaberite mjesto injiciranja na bedru ili trbuhu.



- Svaki put odaberite drugo mjesto injiciranja.
 - Nemojte injicirati u područje gdje je koža crvena, postoji podljevi ili je koža otvrdnula.
 - Mjesto injiciranja obrišite alkoholnom vaticom, koristeći kružne pokrete od unutra prema van.
 - Nemojte ponovo dotaknuti područje prije injiciranja.

3. Injiciranje

- Nemojte protresati štrcaljku.



Provjerite lijek u tijelu štrcaljke.

- Nemojte koristiti ako je otopina promijenila boju, ako je zamućena ili ako vidite čestice u njoj.
- Možda ćete vidjeti mjehuriće zraka – to je normalno. Supkutano (potkožno) injiciranje otopine koja sadrži mjehuriće zraka je bezopasno.
- Uklonite zatvarač igle povlačeći ga ravno s igle. Pazite da pritom ne dotaknete iglu ili da igla ne dotakne neku površinu. Ne savijajte iglu.
- Injicirajte lijek unutar 5 minuta nakon skidanja zatvarača igle.
- Jednom rukom nježno primite očišćeno područje kože i čvrsto držite.

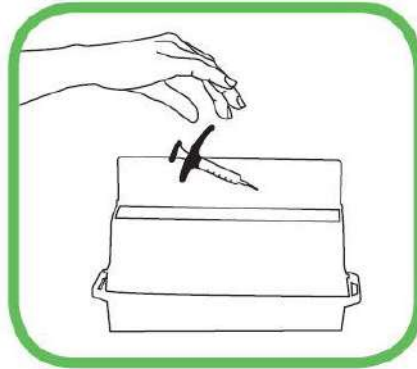


- Drugom rukom držite štrcaljku pod kutem od 45 stupnjeva u odnosu na kožu.
- Jednim brzim i kratkim pokretom ubodite cijelu iglu u kožu.
- Pritisnite klip kako biste injicirali otopinu. Pražnjenje štrcaljke može potrajati do 10 sekundi.
- Kada je štrcaljka ispražnjena, oprezno izvucite iglu iz kože pod istim kutem pod kojim ste je upiknuli u kožu.

- Pustite kožu iz ruke.
- Komadom gaze pritisćite mjesto injiciranja nekoliko sekundi.
 - Nemojte trljati mjesto injiciranja.
 - Ako je potrebno, mjesto injiciranja možete prekriti manjim samoljepljivim flasterom.

4. Nakon uporabe

- Nemojte ponovo koristiti štrcaljku kao ni ponovo zatvarati iglu.
- Odmah nakon injiciranja bacite upotrijebljenu(e) štrcaljku(e) u posebni spremnik kao što Vam je to rekao liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.



- Čuvajte spremnik izvan pogleda i dohvata djece.
- Ako Vam je liječnik propisao da trebate primijeniti još jednu injekciju, ponovite postupak injiciranja od 2. koraka.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu certolizumabpegol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Cimzia i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Cimzia
3. Kako će Vam se dati Cimzia
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Cimzia
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Vaš će Vam liječnik također dati Karticu s podsjetnicima za bolesnika koja sadrži bitne sigurnosne informacije s kojima morate biti upoznati prije no što dobijete lijek Cimzia i tijekom liječenja lijekom Cimzia. Imajte Karticu s podsjetnicima sa sobom.

1. Što je Cimzia i za što se koristi

Cimzia sadrži djelatnu tvar certolizumabpegol koji je dio ljudskog protutijela. Protutijela su bjelančevine koje specifično prepoznaju druge bjelančevine i vežu se na njih. Cimzia se veže na specifičnu bjelančevinu koji se zove faktor nekroze tumora α (TNF α). Na taj način Cimzia blokira TNF α i tako ublažava upalne bolesti poput reumatoidnog artritisa, aksijalnog spondiloartritisa, psorijatičnog artritisa i psorijaze. Lijekove koji se vežu na TNF α također zovemo i blokatorima TNF-a.

Cimzia se primjenjuje u odraslih bolesnika za liječenje sljedećih upalnih bolesti:

- **reumatoidnog artritisa,**
- **aksijalnog spondiloartritisa** (uključujući ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloarthritis bez radiografskih dokaza za ankilozantni spondilitis,
- **psorijatičnog artritisa**
- **plak psorijaze.**

Reumatoidni artritis

Cimzia se primjenjuje u liječenju reumatoidnog artritisa. Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova. Bolujete li od umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa, liječnik Vam prvo može propisati druge lijekove, najčešće metotreksat. Ne reagirate li dovoljno dobro na te lijekove, liječnik će Vam u svrhu liječenja reumatoidnog artritisa propisati lijek Cimzia u kombinaciji s metotreksatom. Procijeni li Vaš liječnik da liječenje metotreksatom nije odgovarajuće, Cimzia se može primijeniti samostalno.

Cimzia se, u kombinaciji s metotreksatom se može primijeniti i u liječenju teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa bez prethodnog liječenja metotreksatom ili drugim lijekovima.

Cimzia, koju ćete primjenjivati u kombinaciji s metotreksatom, se koristi kako bi se:

- ublažili znakovi i simptomi Vaše bolesti,
- usporila oštećenja hrskavice i kostiju zglobova uzrokovana bolešću,
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost i olakšalo obavljanje svakodnevnih poslova.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiografskih dokaza ankilozantnog spondilitisa

Cimzia se primjenjuje za liječenje teškog aktivnog ankilozantnog spondilitisa i aksijalnog spondiloartritisa bez radiografskih dokaza za ankilozantni spondilitis (ponekad znanog kao neradiografski aksijalni spondiloartritis). Ove bolesti su upalne bolesti kralježnice. Bolujete li od ankilozantnog spondilitisa ili neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa, liječnik će Vam prvo propisati druge lijekove. Ne odgovorite li dovoljno dobro na te lijekove, liječnik će Vam propisati lijek Cimzia kako bi se:

- ublažili znakovi i simptomi Vaše bolesti,
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost i olakšalo obavljanje svakodnevnih poslova.

Psorijatični artritis

Cimzia se primjenjuje u liječenju aktivnog psorijatičnog artritisa. Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, obično popraćena psorijazom. Bolujete li od aktivnog psorijatičnog artritisa, liječnik će Vam prvo propisati druge lijekove, najčešće metotreksat. Ne odgovorite li dovoljno dobro na te lijekove, liječnik će Vam propisati lijek Cimzia u kombinaciji s metotreksatom kako bi se:

- ublažili znakovi i simptomi Vaše bolesti,
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost i olakšalo obavljanje svakodnevnih poslova.

Procijeni li Vaš liječnik da liječenje metotreksatom nije odgovarajuće, Cimzia se može davati samostalno.

Plak psorijaza

Cimzia se koristi za liječenje umjerene do teške plak psorijaze. Plak psorijaza je upalna bolest kože, a može zahvatiti i vlasište i nokte.

Cimzia se koristi za ublažavanje upale kože i drugih znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Cimzia

NEMOJTE primjenjivati lijek Cimzia

- ako ste **ALERGIČNI** (preosjetljivi) na certolizumabpegol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate tešku infekciju, uključujući aktivnu **TUBERKULOZU** (TB)
- ako imate umjereno do teško **ZATAJENJE SRCA**. Obavijestite svog liječnika ako imate ili ste imali tešku bolest srca.

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite liječnika prije liječenja lijekom Cimzia ako se bilo koje od sljedećih upozorenja odnosi na Vas:

Alergijske reakcije

- ako iskusite **ALERGIJSKE REAKCIJE** kao što su stezanje u prsima, piskanje pri disanju, omaglice, oticanje ili osip, **ODMAH** prestanite primjenjivati lijek Cimzia i obavijestite svog liječnika. Neke od tih reakcija mogu se pojaviti nakon prve primjene lijeka Cimzia.
- ako ste ikad imali alergijsku reakciju na lateks.

Infekcije

- ako ste imali **PONAVLJAJUĆE** ili **OPORTUNISTIČKE INFEKCIJE** ili druga stanja koja povećavaju rizik nastanka infekcija (kao što je liječenje imunosupresivima koji mogu smanjiti Vašu sposobnost obrane od infekcija).

- ako imate infekciju ili Vam se pojave simptomi kao što su vrućica, rane, umor ili problemi sa zubima. Tijekom liječenja lijekom Cimzia infekcije se mogu lakše razviti, uključujući teške ili u rijetkim slučajevima životno ugrožavajuće infekcije.
- u bolesnika liječenih lijekom Cimzia zabilježeni su slučajevi **TUBERKULOZE (TB)** te će Vas prije liječenja lijekom Cimzia liječnik pregledati imate li znakove i simptome tuberkuloze. To će uključivati detaljnu anamnezu, rendgensko snimanje pluća i tuberkulinski kožni test. Rezultate tih testova treba zabilježiti u Vašoj Kartici s podsjetnicima za bolesnika. Ako se utvrdi postojanje latentne (inaktivne) tuberkuloze, možda ćete trebati provesti odgovarajuće antituberkulozno liječenje prije nego počnete primjenjivati lijek Cimzia. U rijetkim se slučajevima može razviti tuberkuloza tijekom terapije čak i ako ste dobili preventivno liječenje za tuberkulozu. Vrlo je važno da svom liječniku kažete ako ste prije imali tuberkulozu ili ako ste bili u bliskom kontaktu s osobom koja je imala tuberkulozu. Ako se simptomi tuberkuloze (dugotrajni kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blago povišena tjelesna temperatura) ili neka druga infekcija pojave tijekom ili nakon liječenja lijekom Cimzia, odmah o tome obavijestite svog liječnika.
- ako imate rizik ili ste nosilac ili imate aktivnu infekciju **VIRUSOM HEPATITISA B (HBV)**, Cimzia može povećati rizik reaktivacije u ljudi koji su nosioci tog virusa. Ako se to dogodi, trebate prestati primjenjivati lijek Cimzia. Prije početka liječenja lijekom Cimzia liječnik će Vas testirati na infekciju HBV-om.

Zatajenje srca

- ako imate blago **ZATAJENJE SRCA** i liječite se lijekom Cimzia, liječnik će strogo nadzirati stanje Vašeg zatajenja srca. Ako imate ili ste imali tešku bolest srca, obavezno o tome obavijestite svog liječnika. Ako Vam se razviju novi ili pogoršaju postojeći simptomi zatajenja srca (npr. osjećaj nedostatka zraka ili oticanje stopala), morate se odmah javiti svom liječniku. Liječnik može odlučiti da prekinete liječenje lijekom Cimzia.

Zloćudni tumor

- u rijetkim slučajevima zabilježena je pojava **ZLOĆUDNIH TUMORA** u bolesnika koji su liječeni lijekom Cimzia ili drugim blokatorima TNF-a. Osobe koji imaju težak oblik reumatoidnog artritisa i kojima bolest dugo traje mogu imati povećan rizik razvoja zloćudnog tumora limfnog sustava koji se zove limfom. Ako primjenjujete lijek Cimzia, moguće je da se rizik za nastanak limfoma ili drugih oblika zloćudnih tumora povećá. Osim toga, rijetko su zabilježeni slučajevi nemelanomskih tumora kože u bolesnika koji su primjenjivali lijek Cimzia. Ako se pojave nove promjene na koži za vrijeme ili nakon liječenja lijekom Cimzia ili se postojećima promijeni izgled, obavijestite o tome svog liječnika.
- u djece i adolescenata koji uzimaju blokatore TNF-a zabilježeni su slučajevi zloćudnih tumora, uključujući i neuobičajene vrste, od kojih su neki imali smrtni ishod (pogledajte u nastavku pod „Djeca i adolescenti“).

Ostali poremećaji

- bolesnici s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) ili teški pušači mogu imati povećan rizik pojave zloćudnog tumora tijekom liječenja lijekom Cimzia. Ako imate KOPB ili ste teški pušač, obavijestite o tome svog liječnika koji će procijeniti je li liječenje blokatorima TNF-a za Vas odgovarajuće.
- ako imate bolesti živčanog sustava kao što je multipla skleroza, liječnik će procijeniti trebate li primjenjivati lijek Cimzia.
- u nekih bolesnika organizam ne proizvodi dovoljno krvnih stanica koje pomažu organizmu u obrani od infekcija ili u zaustavljanju krvarenja. Ako imate dugotraju vrućicu koja ne prolazi, modrice ili vrlo lako prokrvarite ili ste jako blijedi, odmah se javite svom liječniku. Liječnik može odlučiti da se liječenje lijekom Cimzia prekine.
- u rijetkim slučajevima mogu se javiti simptomi bolesti koja se zove lupus (na primjer dugotrajan osip, vrućica, bolnost zglobova i umor). Ako primijetite te simptome, javite se svom liječniku. Vaš liječnik može odlučiti da se liječenje lijekom Cimzia prekine.

Cijepljenja

- posavjetujte se sa svojim liječnikom ako se morate cijepiti ili ste se cijepili. Tijekom liječenja lijekom Cimzia ne smijete primiti određena (živa) cjepiva.
- Određena cjepiva mogu uzrokovati infekcije. Ako ste primali lijek Cimzia dok ste bili trudni Vaše dijete može imati povišeni rizik od dobivanja takve infekcije do otprilike pet mjeseci od zadnje doze koju ste primili u trudnoći. Važno je da obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da primjenjujete lijek Cimzia kako bi oni mogli odlučiti kada će Vaše dijete moći primiti bilo koje cjepivo.

Kirurški zahvati ili zahvati na zubima

- posavjetujte se sa svojim liječnikom ako planirate ići na operaciju ili zahvat na zubima. Obavijestite kirurga ili zubara koji će izvršiti zahvat da primjenjujete lijek Cimzia i pokažite mu svoju Karticu s podsjetnicima za bolesnika.

Djeca i adolescenti

Cimzia se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Cimzia

Ako uzimate sljedeće lijekove za liječenje reumatoidnog artritisa, **NE** smijete primjenjivati lijek Cimzia:

- anakinru
- abatacept

Ako imate dodatna pitanja, savjetujte se sa svojim liječnikom.

Cimzia se može primjenjivati istodobno:

- s metotreksatom,
- s kortikosteroidima, ili
- s lijekovima za liječenje boli, uključujući nesteroidne protuupalne lijekove (koje također zovemo NSAID).

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Postoji ograničeno iskustvo s primjenom lijeka Cimzia u trudnica.

Cimzia se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je uistinu potrebna. Ako ste žena u reproduktivnoj dobi, raspravite sa svojim liječnikom primjenu odgovarajuće kontracepcije dok primjenjujete lijek Cimzia. Za žene koje planiraju trudnoću, potrebno je razmotriti kontracepciju tijekom 5 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Cimzia.

Ako ste primali lijek Cimzia u trudnoći Vaše dijete može imati povišeni rizik od dobivanja infekcije. Važno je da obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da primjenjujete lijek Cimzia prije nego Vaše dijete primi bilo koje cjepivo (za više informacija vidjeti dio o cijepljenju).

Cimzia se može primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Cimzia može imati blagi utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Nakon primjene lijeka Cimzia može se javiti omaglica (uključujući osjećaj da se soba okreće, zamagljen vid i umor).

Cimzia sadrži natrijev acetat i natrijev klorid

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) na 400 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako će Vam se dati Cimzia

Lijek Cimzia će Vam dati Vaš liječnik ili medicinska sestra, u bolnici ili klinici.

Reumatoidni artritis

- Početna doza za odrasle s reumatoidnim artritismom je 400 mg, a primjenjuje se u 0., 2., i 4. tjednu.
- Nakon toga slijedi doza održavanja od 200 mg koja se primjenjuje svaka 2 tjedna. Ako odgovorite na lijek, Vaš liječnik može propisati alternativnu dozu održavanja od 400 mg svaka 4 tjedna.
- Liječenje metotreksatom nastavlja se tijekom primjene lijeka Cimzia. Ako liječnik odluči da je metotreksat neprikladan, možete primjenjivati samo lijek Cimzia.

Aksijalni spondiloartritis

- Početna doza za odrasle s aksijalnim spondiloartritismom je 400 mg, a primjenjuje se u 0., 2., i 4. tjednu.
- Nastavlja se s dozom održavanja od 200 mg svaka 2 tjedna (od 6. tjedna) ili 400 mg svaka 4 tjedna (od 8. tjedna) kao što vam je rekao Vaš liječnik. Ako ste primali lijek Cimzia najmanje 1 godinu i reagirali na lijek, Vaš liječnik može Vam propisati smanjenu dozu održavanja od 200 mg svaka 4 tjedna.

Psorijatični artritis

- Početna doza za odrasle s psorijatičnim artritismom je 400 mg, a primjenjuje se u 0., 2., i 4. tjednu.
- Nakon toga slijedi doza održavanja od 200 mg koja se primjenjuje svaka 2 tjedna. Ako odgovorite na lijek, Vaš liječnik može propisati alternativnu dozu održavanja od 400 mg svaka 4 tjedna.
- Liječenje metotreksatom nastavlja se tijekom primjene lijeka Cimzia. Ako liječnik odluči da je metotreksat neprikladan, možete primjenjivati samo lijek Cimzia.

Plak psorijaza

- Početna doza za odrasle s plak psorijazom je 400 mg svaka 2 tjedna koja se daje u 0., 2. i 4. tjednu.
- Zatim slijedi doza održavanja od 200 mg svaka 2 tjedna ili 400 mg svaka 2 tjedna prema uputama liječnika.

Kako se daje Cimzia

Lijek Cimzia će Vam u pravilu primijeniti liječnik specijalist ili drugi zdravstveni radnik. Dobit ćete lijek Cimzia kao jednu (doza od 200 mg) ili dvije injekcije (doza od 400 mg) ispod kože (supkutana primjena, skraćenica: s.c.). Obično se primjenjuje u područje bedra ili trbuha. Nemojte injicirati u područje gdje je koža crvena, postoji podljev ili je koža otvrdnula.

Ako Vam je dano previše lijeka Cimzia

Budući da Vam ovaj lijek daje Vaš liječnik ili medicinska sestra, malo je vjerojatno da ćete dobiti previše lijeka. Uvijek uzmite Karticu s podsjetnicima za bolesnika sa sobom.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Cimzia

Ako zaboravite ili propustite ugovoreno vrijeme za dobivanje lijeka Cimzia, dogovorite drugo vrijeme što prije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite neku od sljedećih nuspojava **ODMAH** o tome obavijestite liječnika:

- jako izražen osip, koprivnjača i drugi znakovi alergijske reakcije (urtikarija)
- otečeno lice, ruke, stopala (angioedem)
- otežano disanje, gutanje (za te simptome uzroci su različiti)
- nedostatak zraka u fizičkom naporu, odnosno u ležećem položaju ili otečena stopala (zatajenje srca)
- simptomi poremećaja krvi kao što su dugotrajna vrućica, modrice, krvarenje, bljedilo (pancitopenija, anemija, smanjeni broj krvnih pločica, smanjeni broj bijelih krvnih stanica).
- ozbiljni kožni osipi. Mogu se pojaviti kao crvenkaste mrlje nalik na metu ili u obliku okruglih područja često sa mjehurićima u njihovoj sredini na trupu, ljuštenje kože, ranice u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima kojima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripu (Stevens-Johnsonov sindrom).

Ako primijetite neku od sljedećih nuspojava, **ČIM PRIJE** o tome obavijestite svog liječnika:

- znakovi infekcije kao što su vrućica, opća slabost, rane, problemi sa zubima, peckanje prilikom mokrenja
- slabost ili umor
- kašljanje
- trnci
- utrnulost
- dvoslike
- slabost u rukama i nogama
- oteklina ili otvorena rana koji ne cijeli

Prethodno navedeni simptomi mogu biti i posljedica nekih u nastavku navedenih nuspojava koje su zabilježene tijekom liječenja lijekom Cimzia:

Često (može zahvatiti do 1 na 10 osoba):

- bakterijske infekcije različitih lokalizacija (nakupina gnoja)
- virusne infekcije (uključujući herpes simpleks, herpes zoster i gripu)
- vrućica
- povišeni krvni tlak
- osip ili svrbež
- glavobolje (uključujući migrenu)
- smetnje osjeta kao što su utrnulost, trnci i osjećaj peckanja
- osjećaj slabosti i opće loše osjećanje
- bol
- poremećaji krvi
- poremećaj rada jetre
- reakcije na mjestu injiciranja lijeka
- mučnina

Manje često (može zahvatiti do 1 na 100 osoba):

- alergijska stanja uključujući alergijski rinitis i alergijske reakcije na lijek (uključujući anafilaktički šok)
- antitijela usmjerena protiv normalnog tkiva
- zloćudni tumori krvnog i limfnog sustava kao što su limfom i leukemija
- zloćudni tumori solidnih organa
- zloćudni tumori kože, prekancerozne kožne lezije
- dobroćudni (nekancerogeni) tumori i ciste (uključujući i kožne)

- problemi s radom srca uključujući slabljenje srčanog mišića, zatajenje srca, srčani infarkt, nelagodu u prsima ili pritisak u prsima, smetnje srčanog ritma uključujući nepravilne otkucaje srca
- edem (otеченost lica ili nogu)
- simptomi lupusa (bolesti imunog/vezivnog tkiva) (bol u zglobovima, kožni osip, fotoosjetljivost i vrućica)
- upala krvnih žila
- sepsa (teška infekcija koja uzrokuje zatajivanje organa, šok ili smrt)
- tuberkuloza
- gljivične infekcije (pojavljuju se kada se smanji sposobnost organizma za obranu od infekcija)
- poremećaji dišnog sustava i upala (uključujući astmu, nedostatak zraka, kašalj, začepljenje sinusa, upalu plućne ovojnice ili otežano disanje)
- problemi u trbuhu uključujući nakupljanje tekućine u trbuhu, vrijedove (uključujući ranice u ustima), perforaciju, napuhnutos, žgaravicu, smetnje sa želucem, suha usta
- problemi sa žuču
- problemi s mišićima uključujući povišene razine mišićnih enzima
- promijenjene vrijednosti različitih soli u krvi
- promijenjene vrijednosti kolesterola i masnoća u krvi
- krvni ugrušci u venama ili plućima
- krvarenje ili modrice
- promjene u broju krvnih stanica, uključujući smanjeni broj crvenih krvnih stanica (anemija), smanjeni broj krvnih pločica ili povećani broj krvnih pločica
- otečeni limfni čvorovi
- simptomi nalik gripi, zimica, poremećaj osjeta temperature, noćno znojenje, crvenilo kože
- tjeskoba i poremećaji raspoloženja kao što su depresija, poremećaji apetita, promjene tjelesne težine
- zvonjenje u ušima
- vrtoglavica (omaglica)
- osjećaj nesvjestice, uključujući gubitak svijesti
- smetnje živaca u ekstremitetima uključujući utrnulost, trnce, osjećaj vrućine, omaglice, nevoljno drhtanje
- poremećaji kože kao što su novonastala psorijaza ili pogoršanje postojeće psorijaze, upala kože (kao što je ekcem), poremećaji žlijezda znojnice, vrijedovi, fotoosjetljivost, akne, ispadanje kose, promjene boje kože, odvajanje noktiju, suha koža i ozljede
- poremećaj cijeljenja
- bubrežne i urinarnе smetnje uključujući oštećenje funkcije bubrega, krv u mokraći i smetnje mokrenja
- poremećaji menstrualnog ciklusa (mjesečnice) uključujući izostanak krvarenja ili pojačano krvarenje ili nepravilno krvarenje
- poremećaji dojki
- upala oka i očnog kapka, smetnje vida, smetnje suzenja
- povišeni neki krvni parametri (povišena alkalna fosfataza u krvi)
- produženo vrijeme u testovima koagulacije (zgrušavanja krvi)

Rijetko (može zahvatiti do 1 na 1000 osoba):

- karcinom probavnog sustava, melanom
- upala pluća (intersticijska bolest pluća, pneumonitis)
- moždani udar, začepljenje krvnih žila (arterioskleroza), oslabljena cirkulacija krvi koja uzrokuje utrnulost i bljedilo prstiju na rukama i nogama (Raynaudov fenomen), prošarano purpurno obojana koža, manje vene blizu površine kože lako postanu vidljive
- upala osrčja (perikarda)
- srčana aritmija
- povećanje slezene
- povećanje količine crvenih krvnih stanica
- nepravilan oblik bijelih krvnih stanica

- stvaranje kamenca u žučnom mjehuru
- problemi s bubrežima (uključujući nefritis)
- imuni poremećaji kao što su sarkoidoza (osip, bolni zglobovi, vrućica), serumska bolest, upala masnog tkiva, angioneurotski edem (otečenost usana, lica, grla)
- smetnje štitnjače (guša, umor, gubitak tjelesne težine)
- povišena razina željeza u tijelu
- povećanje razina mokraćne kiseline u krvi
- pokušaj samoubojstva, duševni poremećaji, delirij
- upala živaca za sluh, vid ili lice, poremećaj koordinacije ili ravnoteže
- ubrzana pokretljivost želuca i crijeva
- fistula (kanal koji povezuje jedan organ s drugim) (različite lokacije)
- poremećaji usne šupljine, uključujući bolno gutanje
- ljuštenje i mjehurići kože, promjena strukture vlasi
- poremećaj spolne funkcije
- napadaji
- pogoršanje stanja koje se zove dermatomiozitis (očituje se kao kožni osip praćen slabošću mišića)
- Stevens-Johnsonov sindrom (ozbiljno stanje kože čiji rani simptomi uključuju malaksalost, vrućicu, glavobolju i osip)
- upalni kožni osip (multiformni eritem)
- lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- multipla skleroza*
- Guillain-Barréov sindrom*
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože)*
- Kaposijev sarkom, rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži.

*Ti su događaji povezani s tom skupinom lijekova, ali nepoznata je učestalost pojavljivanja tijekom liječenja lijekom Cimzia.

Ostale nuspojave

Kad se Cimzia primjenjivala u liječenju drugih bolesti, zabilježene su sljedeće manje česte nuspojave:

- gastrointestinalna stenoza (suženje dijela probavnog sustava).
- gastrointestinalna opstrukcija (začepljenje probavnog sustava).
- pogoršanje općeg fizičkog zdravlja.
- spontani pobačaj.
- azoospermija (smanjeno stvaranje spermija).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava; navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Cimzia

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i štrcaljki iza oznake „Rok valjanosti“ ili kratice EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Napunjene štrcaljke mogu se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 10 dana, zaštićene od svjetlosti. Na kraju tog razdoblja napunjene štrcaljke **moraju se upotrijebiti ili baciti**.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je otopina promijenila boju, ako je mutna ili ako vidite čestice u njoj.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cimzia sadrži

- Djelatna tvar je certolizumabpegol. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 200 mg certolizumabpegola u jednom ml.
- Drugi sastojci su: natrijev acetat, natrijev klorid i voda za injekcije (vidjeti „Cimzia sadrži natrijev acetat i natrijev klorid“ u dijelu 2).

Kako Cimzia izgleda i sadržaj pakiranja

Cimzia dolazi u obliku otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki spremnoj za uporabu. Otopina je bistra do opalescentna, bezbojna do žuta.

Jedno pakiranje lijeka Cimzia sadrži:

- dvije otopinom napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu i
- dvije alkoholne vaticice (za čišćenje izabranog mjesta injiciranja).

Pakiranje od 2 napunjene štrcaljke i 2 alkoholne vaticice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

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

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 34 74 40

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

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: + 45 / 32 46 24 00

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

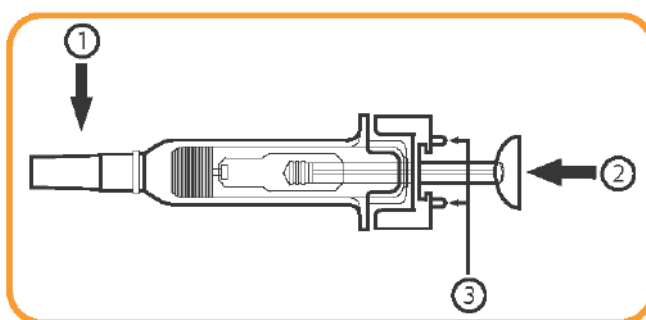
Sljedeće su informacije namijenjene samo zdravstvenim radnicima:

UPUTE ZA INJICIRANJE LIJEKA CIMZIA U NAPUNJENOJ ŠTRCALJKI SA ŠTITNIKOM ZA IGLU

Sljedeće upute objašnjavaju kako se Cimzia injicira. Pažljivo pročitajte upute te ih slijedite korak po korak.

Ovu injekciju ne smijete u istoj štrcaljki miješati ni s jednim drugim lijekom.

Dolje je dijagram za napunjenu štrcaljku sa štitnikom za iglu:



Slika 1

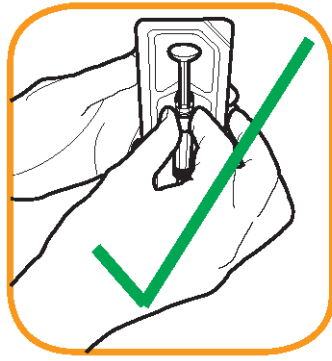
- 1: zatvarač igle
- 2: glava klipa
- 3: aktivacijske spojnice za štitnik igle

Za svaku ćete injekciju trebati:

- 1 napunjenu štrcaljku sa štitnikom za iglu
- 1 alkoholnu vaticu

1. Priprema za injiciranje

- Izvadite pakiranje lijeka Cimzia iz hladnjaka.
 - Ako zaštitna naljepnica nedostaje ili je oštećena, nemojte primijeniti lijek i obratite se svom ljekarniku.
- Iz pakiranja lijeka Cimzia uzmite sljedeće proizvode i postavite ih na čistu i ravnu površinu:
 - jednu ili dvije napunjene štrcaljke, ovisno o propisanoj dozi
 - jednu ili dvije alkoholne vaticе
- Provjerite rok valjanosti na pakiranju i doznom spremniku. Nemojte primijeniti lijek Cimzia nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju i doznom spremniku iza oznake "Rok valjanosti" ili kratice EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ostavite napunjenu štrcaljku da postigne sobnu temperaturu. To traje 30 minuta, a pomoći će ublažiti nelagodu pri injiciranju.
 - Nemojte zagrijavati lijek, nego pričekajte da se sam ugrije.
- Izvadite napunjenu štrcaljku iz doznog spremnika na način da čvrsto uhvatite tijelo štrcaljke kao što je prikazano na slici 2. **NEMOJTE dirati aktivacijske spojnice za štitnik igle (označene brojem 3 na Slici 1) tijekom vađenja** (kao što je prikazano na Slici 3) **kako biste spriječili preuranjeno pokrivanje igle sa štitnikom za iglu.**



Slika 2



Slika 3

- Nemojte koristiti štrcaljku ako Vam je pala dok je bila izvan svog pakiranja.
- Nemojte ukloniti zatvarač dok niste spremni za injiciranje.
- Temeljito operite ruke.

2. Odabir i priprema mjesta injiciranja

- Odaberite mjesto injiciranja na bedru ili trbuhu.
- Svaki put odaberite drugo mjesto injiciranja.
 - Nemojte injicirati u područje gdje je koža crvena, postoji podljevi ili je koža otvrdnula.
 - Mjesto injiciranja obrišite alkoholnom vaticom, koristeći kružne pokrete od unutra prema van.
 - Nemojte ponovo dotaknuti područje prije injiciranja.
 - Nemojte injicirati dok koža nije suha.

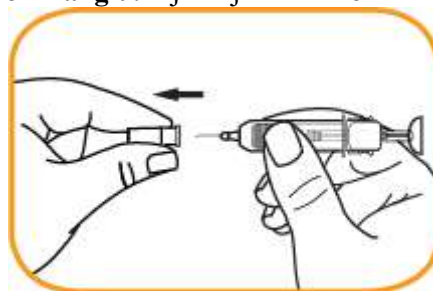
3. Injiciranje

- Nemojte protresati štrcaljku.



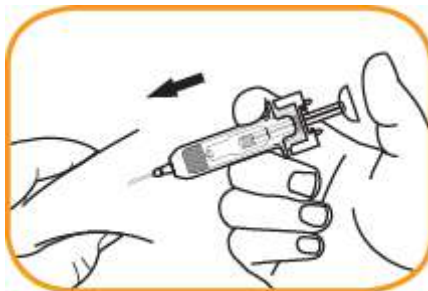
Provjerite lijek u tijelu štrcaljke.

- Nemojte koristiti ako je otopina promijenila boju, ako je zamućena ili ako vidite čestice u njoj.
- Možda ćete vidjeti mjehuriće zraka – to je normalno. Supkutano (potkožno) injiciranje otopine koja sadrži mjehuriće zraka je bezopasno.
- Uklonite zatvarač igle povlačeći ga ravno s igle. Pazite da pritom ne dotaknete iglu ili da igla ne dotakne neku površinu. **NEMOJTE dirati aktivacijske spojnice za štitnik igle (označene brojem 3 na Slici 1) tijekom uklanjanja zatvarača kako biste spriječili preuranjeno pokrivanje igle sa štitnikom za iglu.** Injicirajte unutar 5 minuta od uklanjanja zatvarača igle.

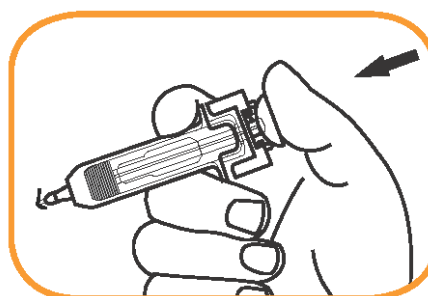


- Jednom rukom nježno primite očišćeno područje kože i čvrsto držite.
- Drugom rukom držite štrcaljku pod kutem od 45 stupnjeva u odnosu na kožu.

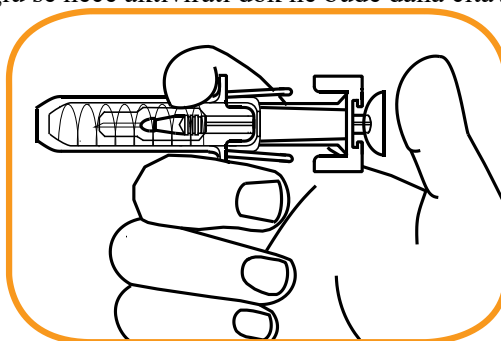
- Jednim brzim i kratkim pokretom ubodite cijelu iglu u kožu.



- Pustite kožu iz ruke.
- Pritišćite glavu klipa do kraja dok ne date **cijelu dozu** i glava klipa ne bude između aktivacijskih spojnica za štitnik igle. Pražnjenje štrcaljke može potrajati do 10 sekundi.



- Kada je štrcaljka ispražnjena, oprezno izvucite iglu iz kože pod istim kutem pod kojim ste je uboli u kožu.
- Maknite palac s glave klipa. Ispražnjena štrcaljka i igla će se **automatski vratiti natrag u trup** i zaključati na mjestu.
- Sigurnosni uređaj za iglu se neće aktivirati dok ne bude dana čitava doza.



- Komadom gaze pritišćite mjesto injiciranja nekoliko sekundi.
 - Nemojte trljati mjesto injiciranja.
 - Ako je potrebno, mjesto injiciranja možete prekriti manjim samoljepljivim flasterom.

4. Nakon uporabe

- Nemojte ponovo koristiti štrcaljku.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.
- Ako Vam je liječnik propisao da trebate primijeniti još jednu injekciju, ponovite postupak injiciranja od 2. koraka.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici certolizumabpegol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Cimzia i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Cimzia
3. Kako primjenjivati lijek Cimzia
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Cimzia
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Vaš će Vam liječnik također dati Karticu s podsjetnicima za bolesnika koja sadrži bitne sigurnosne informacije s kojima morate biti upoznati prije no što dobijete lijek Cimzia i tijekom liječenja lijekom Cimzia. Imajte Karticu s podsjetnicima sa sobom.

1. Što je Cimzia i za što se koristi

Cimzia sadrži djelatnu tvar certolizumabpegol koji je dio ljudskog protutijela. Protutijela su bjelančevine koje specifično prepoznaju druge bjelančevine i vežu se na njih. Cimzia se veže na specifičnu bjelančevinu koji se zove faktor nekroze tumora α (TNF α). Na taj način Cimzia blokira TNF α i tako ublažava upalne bolesti poput reumatoidnog artritisa, aksijalnog spondiloartritisa, psorijatičnog artritisa i psorijaze. Lijekove koji se vežu na TNF α također zovemo i blokatorima TNF-a.

Cimzia se primjenjuje u odraslih bolesnika za liječenje sljedećih upalnih bolesti:

- **reumatoidnog artritisa,**
- **aksijalnog spondiloartritisa** (uključujući ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloarthritis bez radiografskih dokaza za ankilozantni spondilitis),
- **psorijatičnog artritisa**
- **plak psorijaze.**

Reumatoidni artritis

Cimzia se primjenjuje u liječenju reumatoidnog artritisa. Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova. Bolujete li od umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa, liječnik Vam prvo može propisati druge lijekove, najčešće metotreksat. Ne reagirate li dovoljno dobro na te lijekove, liječnik će Vam u svrhu liječenja reumatoidnog artritisa propisati lijek Cimzia u kombinaciji s metotreksatom. Procijeni li Vaš liječnik da liječenje metotreksatom nije odgovarajuće, Cimzia se može primijeniti samostalno.

Cimzia se, u kombinaciji s metotreksatom, može primijeniti i u liječenju teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa bez prethodnog liječenja metotreksatom ili drugim lijekovima.

Cimzia, koju ćete primjenjivati u kombinaciji s metotreksatom, se koristi kako bi se:

- ublažili znakovi i simptomi Vaše bolesti,
- usporila oštećenja hrskavice i kostiju zglobova uzrokovana bolešću,
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost i olakšalo obavljanje svakodnevnih poslova.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiografskih dokaza ankilozantnog spondilitisa

Cimzia se primjenjuje za liječenje teškog aktivnog ankilozantnog spondilitisa i aksijalnog spondiloartritisa bez radiografskih dokaza za ankilozantni spondilitis (ponekad znanog kao i neradiografski aksijalni spondiloartritis). Ove bolesti su upalne bolesti kralježnice. Bolujete li od ankilozantnog spondilitisa ili neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa, liječnik će Vam prvo propisati druge lijekove. Ne odgovorite li dovoljno dobro na te lijekove, liječnik će Vam propisati lijek Cimzia kako bi se:

- ublažili znakovi i simptomi Vaše bolesti,
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost i olakšalo obavljanje svakodnevnih poslova.

Psorijatični artritis

Cimzia se primjenjuje u liječenju aktivnog psorijatičnog artritisa. Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova obično popraćena psorijazom. Bolujete li od aktivnog psorijatičnog artritisa, liječnik će Vam prvo propisati druge lijekove, najčešće metotreksat. Ne odgovorite li dovoljno dobro na te lijekove, liječnik će Vam propisati lijek Cimzia u kombinaciji s metotreksatom kako bi se:

- ublažili znakovi i simptomi Vaše bolesti,
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost i olakšalo obavljanje svakodnevnih poslova.

Procijeni li Vaš liječnik da liječenje metotreksatom nije odgovarajuće, Cimzia se može davati samostalno.

Plak psorijaza

Cimzia se koristi za liječenje umjerene do teške plak psorijaze. Plak psorijaza je upalna bolest kože, a može zahvatiti i vlasište i nokte.

Cimzia se koristi za ublažavanje upale kože i drugih znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Cimzia

NEMOJTE primjenjivati lijek Cimzia

- ako ste **ALERGIČNI** (preosjetljivi) na certolizumabpegol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate tešku infekciju, uključujući aktivnu **TUBERKULOZU** (TB)
- ako imate umjereno do teško **ZATAJENJE SRCA**. Obavijestite svog liječnika ako imate ili ste imali tešku bolest srca.

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite liječnika prije liječenja lijekom Cimzia ako se bilo koje od sljedećih upozorenja odnosi na Vas:

Alergijske reakcije

- ako iskusite **ALERGIJSKE REAKCIJE** kao što su stezanje u prsima, piskanje pri disanju, omaglice, oticanje ili osip, **ODMAH** prestanite primjenjivati lijek Cimzia i obavijestite svog liječnika. Neke od tih reakcija mogu se pojaviti nakon prve primjene lijeka Cimzia.
- ako ste ikad imali alergijsku reakciju na lateks.

Infekcije

- ako ste imali **PONAVLJAJUĆE** ili **OPORTUNISTIČKE INFEKCIJE** ili druga stanja koja povećavaju rizik nastanka infekcija (kao što je liječenje imunosupresivima koji mogu smanjiti Vašu sposobnost obrane od infekcija).

- ako imate infekciju ili Vam se pojave simptomi kao što su vrućica, rane, umor ili problemi sa zubima. Tijekom liječenja lijekom Cimzia infekcije se mogu lakše razviti, uključujući teške ili u rijetkim slučajevima životno ugrožavajuće infekcije.
- u bolesnika liječenih lijekom Cimzia zabilježeni su slučajevi **TUBERKULOZE (TB)** te će Vas prije liječenja lijekom Cimzia liječnik pregledati imate li znakove i simptome tuberkuloze. To će uključivati detaljnu anamnezu, rendgensko snimanje pluća i tuberkulinski kožni test. Rezultate tih testova treba zabilježiti u Vašoj Kartici s podsjetnicima za bolesnika. Ako se utvrdi postojanje latentne (inaktivne) tuberkuloze, možda ćete trebati provesti odgovarajuće antituberkulozno liječenje prije nego počnete primjenjivati lijek Cimzia. U rijetkim se slučajevima može razviti tuberkuloza tijekom terapije čak i ako ste dobili preventivno liječenje za tuberkulozu. Vrlo je važno da svom liječniku kažete ako ste prije imali tuberkulozu ili ako ste bili u bliskom kontaktu s osobom koja je imala tuberkulozu. Ako se simptomi tuberkuloze (dugotrajni kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blago povišena tjelesna temperatura) ili neka druga infekcija pojave tijekom ili nakon liječenja lijekom Cimzia, odmah o tome obavijestite svog liječnika.
- ako imate rizik ili ste nosilac ili imate aktivnu infekciju **VIRUSOM HEPATITISA B (HBV)**, Cimzia može povećati rizik reaktivacije u ljudi koji su nosioci tog virusa. Ako se to dogodi, trebate prestati primjenjivati lijek Cimzia. Prije početka liječenja lijekom Cimzia liječnik će Vas testirati na infekciju HBV-om.

Zatajenje srca

- ako imate blago **ZATAJENJE SRCA** i liječite se lijekom Cimzia, liječnik će strogo nadzirati stanje Vašeg zatajenja srca. Ako imate ili ste imali tešku bolest srca, obavezno o tome obavijestite svog liječnika. Ako Vam se razviju novi ili pogoršaju postojeći simptomi zatajenja srca (npr. osjećaj nedostatka zraka ili oticanje stopala), morate se odmah javiti svom liječniku. Liječnik može odlučiti da prekinete liječenje lijekom Cimzia.

Zloćudni tumor

- u rijetkim slučajevima zabilježena je pojava **ZLOĆUDNIH TUMORA** u bolesnika koji su liječeni lijekom Cimzia ili drugim blokatorima TNF-a. Osobe koji imaju težak oblik reumatoidnog artritisa i kojima bolest dugo traje mogu imati povećan rizik razvoja zloćudnog tumora limfnog sustava koji se zove limfom. Ako primjenjujete lijek Cimzia, moguće je da se rizik za nastanak limfoma ili drugih oblika zloćudnih tumora poveća. Osim toga, rijetko su zabilježeni slučajevi nemelanomskih tumora kože u bolesnika koji su primjenjivali lijek Cimzia. Ako se pojave nove promjene na koži za vrijeme ili nakon liječenja lijekom Cimzia ili se postojećima promijeni izgled, obavijestite o tome svog liječnika.
- u djece i adolescenata koji uzimaju blokatore TNF-a zabilježeni su slučajevi zloćudnih tumora, uključujući i neuobičajene vrste, od kojih su neki imali smrtni ishod (pogledajte u nastavku pod „Djeca i adolescenti“).

Ostali poremećaji

- bolesnici s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) ili teški pušači mogu imati povećan rizik pojave zloćudnog tumora tijekom liječenja lijekom Cimzia. Ako imate KOPB ili ste teški pušač, obavijestite o tome svog liječnika koji će procijeniti je li liječenje blokatorima TNF-a za Vas odgovarajuće.
- ako imate bolesti živčanog sustava kao što je multipla skleroza, liječnik će procijeniti trebate li primjenjivati lijek Cimzia.
- u nekih bolesnika organizam ne proizvodi dovoljno krvnih stanica koje pomažu organizmu u obrani od infekcija ili u zaustavljanju krvarenja. Ako imate dugotrajnu vrućicu koja ne prolazi, modrice ili vrlo lako prokrvarite ili ste jako blijedi, odmah se javite svom liječniku. Liječnik može odlučiti da se liječenje lijekom Cimzia prekine.
- u rijetkim slučajevima mogu se javiti simptomi bolesti koja se zove lupus (na primjer dugotrajan osip, vrućica, bolnost zglobova i umor). Ako primijetite te simptome, javite se svom liječniku. Vaš liječnik može odlučiti da se liječenje lijekom Cimzia prekine.

Cijepljenja

- posavjetujte se sa svojim liječnikom ako se morate cijepiti ili ste se cijepili. Tijekom liječenja lijekom Cimzia ne smijete primiti određena (živa) cjepiva.
- Određena cjepiva mogu uzrokovati infekcije. Ako ste primali lijek Cimzia dok ste bili trudni Vaše dijete može imati povišeni rizik od dobivanja takve infekcije do otprilike pet mjeseci od zadnje doze koju ste primili u trudnoći. Važno je da obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da primjenjujete lijek Cimzia kako bi oni mogli odlučiti kada će Vaše dijete moći primiti bilo koje cjepivo.

Kirurški zahvati ili zahvati na zubima

- posavjetujte se sa svojim liječnikom ako planirate ići na operaciju ili zahvat na zubima. Obavijestite kirurga ili zubara koji će izvršiti zahvat da primjenjujete lijek Cimzia i pokažite mu svoju Karticu s podsjetnicima za bolesnika.

Djeca i adolescenti

Cimzia se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Cimzia

Ako uzimate sljedeće lijekove za liječenje reumatoidnog artritisa, **NE** smijete primjenjivati lijek Cimzia:

- anakinru
- abatacept

Ako imate dodatna pitanja, savjetujte se sa svojim liječnikom.

Cimzia se može primjenjivati istodobno:

- s metotreksatom,
- s kortikosteroidima, ili
- s lijekovima za liječenje boli, uključujući nesteroidne protuupalne lijekove (koje također zovemo NSAIL).

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Postoji ograničeno iskustvo s primjenom lijeka Cimzia u trudnica.

Cimzia se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je uistinu potrebna. Ako ste žena u reproduktivnoj dobi, raspravite sa svojim liječnikom primjenu odgovarajuće kontracepcije dok primjenjujete lijek Cimzia. Za žene koje planiraju trudnoću, potrebno je razmotriti kontracepciju tijekom 5 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Cimzia.

Ako ste primali lijek Cimzia u trudnoći Vaše dijete može imati povišeni rizik od dobivanja infekcije. Važno je da obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da primjenjujete lijek Cimzia prije nego Vaše dijete primi bilo koje cjepivo (za više informacija vidjeti dio o cijepljenju).

Cimzia se može primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Cimzia može imati blagi utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Nakon primjene lijeka Cimzia može se javiti omaglica (uključujući osjećaj da se soba okreće, zamagljen vid i umor).

Cimzia sadrži natrijev acetat i natrijev klorid

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) na 400 mg, tj. u osnovi ne sadrži natrij.

3. Kako primjenjivati lijek Cimzia

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Reumatoidni artritis

- Početna doza za odrasle s reumatoidnim artritismom je 400 mg, a primjenjuje se u 0., 2., i 4. tjednu.
- Nakon toga slijedi doza održavanja od 200 mg koja se primjenjuje svaka 2 tjedna. Ako odgovorite na lijek, Vaš liječnik može propisati alternativnu dozu održavanja od 400 mg svaka 4 tjedna.
- Liječenje metotreksatom nastavlja se tijekom primjene lijeka Cimzia. Ako liječnik odluči da je metotreksat neprikladan, možete primjenjivati samo lijek Cimzia.

Aksijalni spondiloartritis

- Početna doza za odrasle s aksijalnim spondiloartritismom je 400 mg, a primjenjuje se u 0., 2., i 4. tjednu.
- Nastavlja se s dozom održavanja od 200 mg svaka 2 tjedna (od 6. tjedna) ili 400 mg svaka 4 tjedna (od 8. tjedna) kao što vam je rekao Vaš liječnik. Ako ste primali lijek Cimzia najmanje 1 godinu i reagirali na lijek, Vaš liječnik može Vam propisati smanjenu dozu održavanja od 200 mg svaka 4 tjedna.

Psorijatični artritis

- Početna doza za odrasle s psorijatičnim artritismom je 400 mg, a primjenjuje se u 0., 2., i 4. tjednu.
- Nakon toga slijedi doza održavanja od 200 mg koja se primjenjuje svaka 2 tjedna. Ako odgovorite na lijek, Vaš liječnik može propisati alternativnu dozu održavanja od 400 mg svaka 4 tjedna.
- Liječenje metotreksatom nastavlja se tijekom primjene lijeka Cimzia. Ako liječnik odluči da je metotreksat neprikladan, možete primjenjivati samo lijek Cimzia.

Plak psorijaza

- Početna doza za odrasle s plak psorijazom je 400 mg svaka 2 tjedna koja se daje u 0., 2. i 4. tjednu.
- Zatim slijedi doza održavanja od 200 mg svaka 2 tjedna ili 400 mg svaka 2 tjedna prema uputi liječnika.

Kako se daje Cimzia

Lijek Cimzia će Vam u pravilu primijeniti liječnik specijalist ili drugi zdravstveni radnik. Dobit ćete lijek Cimzia kao jednu (doza od 200 mg) ili dvije injekcije (doza od 400 mg) ispod kože (supkutana primjena, skraćenica: s.c.). Obično se primjenjuje u područje bedra ili trbuha. Nemojte injicirati u područje gdje je koža crvena, postoji podljevi ili je koža otvrdnula.

Upute za samostalno injiciranje lijeka Cimzia

Nakon što se odgovarajuće osposobite, liječnik Vam može odobriti da si sami injicirate lijek Cimzia. Obavezno pročitajte upute na kraju ove upute o lijeku o tome kako se injicira Cimzia.

Ukoliko Vam je liječnik dopustio da sami injicirate lijek, morate otići liječniku na kontrolu prije nastavka samostalnog injiciranja:

- nakon 12 tjedana ako imate reumatoidni artritis, aksijalni spondiloartritis ili psorijatični artritis, ili
- nakon 16 tjedana ako imate plak psorijazu.

To je potrebno kako bi procijenio djeluje li Cimzia ili Vam je potrebno drugo liječenje.

Ako primijenite više lijeka Cimzia nego što ste trebali

Ako Vam je liječnik odobrio da sami injicirate lijek i Vi slučajno injicirate lijek Cimzia češće nego što Vam je liječnik odredio, odmah obavijestite svog liječnika o tome. Uvijek uzmite Karticu s podsjetnicima za bolesnika i vanjsko pakiranje lijeka Cimzia sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Cimzia

Ako Vam je liječnik odobrio da sami injicirate lijek i Vi ste ga zaboravili injicirati, injicirajte sljedeću dozu čim se sjetite. Nakon toga, razgovarajte sa svojim liječnikom i nastavite primjenjivati lijek prema uputama.

Ako prestanete primjenjivati lijek Cimzia

Nemojte prestati primjenjivati lijek Cimzia bez da o tome obavijestite liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite neku od sljedećih nuspojava **ODMAH** o tome obavijestite liječnika:

- jako izražen osip, koprivnjača i drugi znakovi alergijske reakcije (urtikarija)
- otečeno lice, ruke, stopala (angioedem)
- otežano disanje, gutanje (za te simptome uzroci su različiti)
- nedostatak zraka u fizičkom naporu, odnosno u ležećem položaju ili otečena stopala (zatajenje srca)
- simptomi poremećaja krvi kao što su dugotrajna vrućica, modrice, krvarenje, bljedilo (pancitopenija, anemija, smanjeni broj krvnih pločica, smanjeni broj bijelih krvnih stanica).
- ozbiljni kožni osipi. Mogu se pojaviti kao crvenkaste mrlje nalik na metu ili u obliku okruglih područja često sa mjehurićima u njihovoj sredini na trupu, ljuštenje kože, ranice u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima kojima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom).

Ako primijetite neku od sljedećih nuspojava, **ČIM PRIJE** o tome obavijestite svog liječnika:

- znakovi infekcije kao što su vrućica, opća slabost, rane, problemi sa zubima, peckanje prilikom mokrenja
- slabost ili umor
- kašljanje
- trnci
- utrnulost
- dvoslike
- slabost u rukama i nogama
- oteklina ili otvorena rana koji ne cijeli

Prethodno navedeni simptomi mogu biti i posljedica nekih u nastavku navedenih nuspojava koje su zabilježene tijekom liječenja lijekom Cimzia:

Često (može zahvatiti do 1 na 10 osoba):

- bakterijske infekcije različitih lokalizacija (nakupina gnoja)
- virusne infekcije (uključujući herpes simpleks, herpes zoster i gripu)
- vrućica
- povišeni krvni tlak
- osip ili svrbež
- glavobolje (uključujući migrenu)
- smetnje osjeta kao što su utrnulost, trnci i osjećaj peckanja
- osjećaj slabosti i opće loše osjećanje

- bol
- poremećaji krvi
- poremećaj rada jetre
- reakcije na mjestu injiciranja lijeka
- mučnina

Manje često (može zahvatiti do 1 na 100 osoba):

- alergijska stanja uključujući alergijski rinitis i alergijske reakcije na lijek (uključujući anafilaktički šok)
- antitijela usmjerena protiv normalnog tkiva
- zloćudni tumori krvnog i limfnog sustava kao što su limfom i leukemija
- zloćudni tumori solidnih organa
- zloćudni tumori kože, prekancerozne kožne lezije
- dobroćudni (nekancerogeni) tumori i ciste (uključujući i kožne)
- problemi s radom srca uključujući slabljenje srčanog mišića, zatajenje srca, srčani infarkt, nelagodu u prsima ili pritisak u prsima, smetnje srčanog ritma uključujući nepravilne otkucaje srca
- edem (otеченost lica ili nogu)
- simptomi lupusa (bolesti imunog/vezivnog tkiva) (bol u zglobovima, kožni osip, fotoosjetljivost i vrućica)
- upala krvnih žila
- sepsa (teška infekcija koja uzrokuje zatajivanje organa, šok ili smrt)
- tuberkuloza
- gljivične infekcije (pojavljuju se kada se smanji sposobnost organizma za obranu od infekcija)
- poremećaji dišnog sustava i upala (uključujući astmu, nedostatak zraka, kašalj, začepljenje sinusa, upalu plućne ovojnice ili otežano disanje)
- problemi u trbuhu uključujući nakupljanje tekućine u trbuhu, vrijedove (uključujući ranice u ustima), perforaciju, napuhnutost, žgaravicu, smetnje sa želucem, suha usta
- problemi sa žuču
- problemi s mišićima uključujući povišene razine mišićnih enzima
- promijenjene vrijednosti različitih soli u krvi
- promijenjene vrijednosti kolesterola i masnoća u krvi
- krvni ugrušci u venama ili plućima
- krvarenje ili modrice
- promjene u broju krvnih stanica, uključujući smanjeni broj crvenih krvnih stanica (anemija), smanjeni broj krvnih pločica ili povećani broj krvnih pločica
- otečeni limfni čvorovi
- simptomi nalik gripi, zimica, poremećaj osjeta temperature, noćno znojenje, crvenilo kože
- tjeskoba i poremećaji raspoloženja kao što su depresija, poremećaji apetita, promjene tjelesne težine
- zvonjenje u ušima
- vrtoglavica (omaglica)
- osjećaj nesvjestice, uključujući gubitak svijesti
- smetnje živaca u ekstremitetima uključujući utrnulost, trnce, osjećaj vrućine, omaglice, nevoljno drhtanje
- poremećaji kože kao što su novonastala psorijaza ili pogoršanje postojeće psorijaze, upala kože (kao što je ekcem), poremećaji žlijezda znojnice, vrijedovi, fotoosjetljivost, akne, ispadanje kose, promjene boje kože, odvajanje noktiju, suha koža i ozljede
- poremećaj cijeljenja
- bubrežne i urinarnе smetnje uključujući oštećenje funkcije bubrega, krv u mokraći i smetnje mokrenja
- poremećaji menstrualnog ciklusa (mjesečnice) uključujući izostanak krvarenja ili pojačano krvarenje ili nepravilno krvarenje
- poremećaji dojki
- upala oka i očnog kapka, smetnje vida, smetnje suzenja

- povišeni neki krvni parametri (povišena alkalna fosfataza u krvi)
- produženo vrijeme u testovima koagulacije (zgrušavanja krvi)

Rijetko (može zahvatiti do 1 na 1000 osoba):

- karcinom probavnog sustava, melanom
- upala pluća (intersticijska bolest pluća, pneumonitis)
- moždani udar, začepljenje krvnih žila (arterioskleroza), oslabljena cirkulacija krvi koja uzrokuje utrnulost i bljedilo prstiju na rukama i nogama (Raynaudov fenomen), prošarano purpurno obojana koža, manje vene blizu površine kože lako postanu vidljive
- upala osrčja (perikarda)
- srčana aritmija
- povećanje slezene
- povećanje količine crvenih krvnih stanica
- nepravilan oblik bijelih krvnih stanica
- stvaranje kamenca u žučnom mjehuru
- problemi s bubrezima (uključujući nefritis)
- imuni poremećaji kao što su sarkoidoza (osip, bolni zglobovi, vrućica), serumska bolest, upala masnog tkiva, angioneurotski edem (otečenost usana, lica, grla)
- smetnje štitnjače (guša, umor, gubitak tjelesne težine)
- povišena razina željeza u tijelu
- povećanje razina mokraćne kiseline u krvi
- pokušaj samoubojstva, duševni poremećaji, delirij
- upala živaca za sluh, vid ili lice, poremećaj koordinacije ili ravnoteže
- ubrzana pokretljivost želuca i crijeva
- fistula (kanal koji povezuje jedan organ s drugim) (različite lokacije)
- poremećaji usne šupljine, uključujući bolno gutanje
- ljuštenje i mjehurići kože, promjena strukture vlasi
- poremećaj spolne funkcije
- napadaji
- pogoršanje stanja koje se zove dermatomiozitis (očituje se kao kožni osip praćen slabošću mišića)
- Stevens-Johnsonov sindrom (ozbiljno stanje kože čiji rani simptomi uključuju malaksalost, vrućicu, glavobolju i osip)
- upalni kožni osip (multiformni eritem)
- lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- multipla skleroza*
- Guillain-Barréov sindrom*
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože)*
- Kaposijev sarkom, rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži.

*Ti su događaji povezani s ovom skupinom lijekova, ali nepoznata je učestalost pojavljivanja tijekom liječenja lijekom Cimzia.

Ostale nuspojave

Kad se Cimzia primjenjivala u liječenju drugih bolesti, zabilježene su sljedeće manje česte nuspojave:

- gastrointestinalna stenoza (suženje dijela probavnog sustava).
- gastrointestinalna opstrukcija (začepljenje probavnog sustava).
- pogoršanje općeg fizičkog zdravlja.
- spontani pobačaj.
- azospermija (smanjeno stvaranje spermija).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Cimzia

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i brizgalici iza oznake „Rok valjanosti“ ili kratice EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Napunjene brizgalice mogu se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 10 dana, zaštićene od svjetlosti. Na kraju tog razdoblja napunjene brizgalice **moraju se upotrijebiti ili baciti**.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je otopina promijenila boju, ako je mutna ili ako vidite čestice u njoj.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cimzia sadrži

- Djelatna tvar je certolizumabpegol. Jedna napunjena brizgalica sadrži 200 mg certolizumabpegola u jednom ml.
- Drugi sastojci su: natrijev acetat, natrijev klorid i voda za injekcije (vidjeti „Cimzia sadrži natrijev acetat i natrijev klorid“ u dijelu 2).

Kako Cimzia izgleda i sadržaj pakiranja

Cimzia dolazi u obliku otopine za injekciju u napunjenoj brizgalici (AutoClicks). Otopina je bistra do opalescentna, bezbojna do žuta.

Jedno pakiranje lijeka Cimzia sadrži:

- dvije otopinom napunjene brizgalice (AutoClicks) i
- dvije alkoholne vaticice (za čišćenje izabranog mjesta injiciranja).

Dostupno je pakiranje od 2 napunjene brizgalice i 2 alkoholne vaticice, višestruko pakiranje koje sadrži 6 (3 pakiranja po 2) napunjenih brizgalica i 6 (3 pakiranja po 2) alkoholnih vatica te višestruko pakiranje koje sadrži 10 (5 pakiranja po 2) napunjenih brizgalica i 10 (5 pakiranja po 2) alkoholnih vatica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgija

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

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: + 45 / 32 46 24 00

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma 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 34 74 40

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

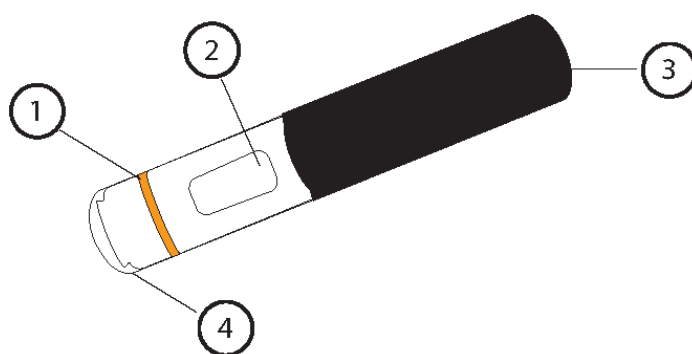
Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

UPUTE ZA INJICIRANJE LIJEKA CIMZIA U NAPUNJENOJ BRIZGALICI

Nakon odgovarajuće obuke, bolesnici si mogu sami injicirati lijek ili to može učiniti neka druga osoba, na primjer član obitelji ili prijatelj. Sljedeće upute objašnjavaju kako koristiti napunjenu brizgalicu (AutoClicks) kako bi se Cimzia injicirala. Pažljivo pročitajte upute te ih slijedite korak po korak. O tehničari samoinjiciranja podučit će Vas liječnik ili zdravstveni radnik. Nemojte si pokušavati injicirati lijek dok niste sigurni da razumijete kako pripremiti i dati injekciju.

Dolje je dijagram napunjene brizgalice (AutoClicks).



- 1: Narančasta vrpca
- 2: Prozorić za gledanje
- 3: Crni držač
- 4: Prozirni zatvarač

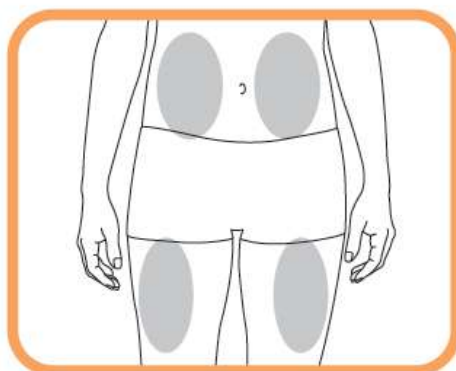
1. Priprema za injiciranje

- Uzmite pakiranje lijeka Cimzia iz hladnjaka.

- Ako zaštitna naljepnica nedostaje ili je oštećena, nemojte primijeniti lijek i obratite se svom ljekarniku
- Iz pakiranja lijeka Cimzia uzmite sljedeće proizvode i postavite ih na čistu i ravnu površinu:
 - jednu ili dvije napunjene brizgalice (AutoClicks), ovisno o propisanoj dozi
 - jednu ili dvije alkoholne vatiće
- Provjerite rok valjanosti na napunjenoj brizgalici i pakiranju. Nemojte primijeniti lijek Cimzia nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju i napunjenoj brizgalici iza kratice EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Prije injiciranja pričekajte da se napunjene brizgalice AutoClicks ugriju na sobnu temperaturu. To traje 30-45 minuta, a pomoći će ublažiti nelagodu pri injiciranju.
 - Nemojte zagrijavati lijek, nego pričekajte da se sam ugrije.
 - Ne uklanjajte zatvarač dok niste spremni injicirati.
- Temeljito operite ruke.

2. Odabir i priprema mjesta injiciranja

- Odaberite mjesto injiciranja na bedru ili trbuhu.



- Svaku novu injekciju treba dati na različito mjesto od zadnjeg mjesta injiciranja.
 - Nemojte injicirati u područje gdje je koža crvena, postoji podljeva ili je koža otvrdnula.
 - Mjesto injiciranja obrišite alkoholnom vaticom, koristeći kružne pokrete od unutra prema van.
 - Nemojte ponovo dotaknuti područje prije injiciranja.

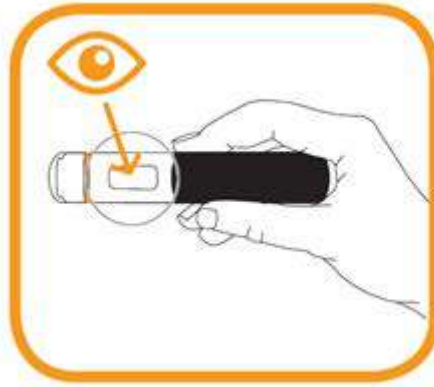
3. Injiciranje

- Napunjena brizgalica (AutoClicks) dizajnirana je tako da radi točno i sigurno. Međutim, ako pogriješite u nekom od sljedećih koraka i/ili ako se osjećate nesigurno oko postupka injiciranja, obratite se svome liječniku ili ljekarniku.
- Nemojte protresati brizgalicu.

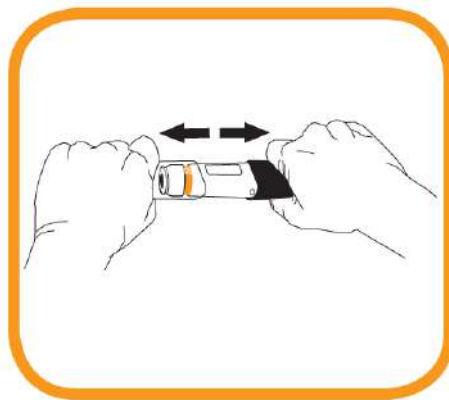


Provjerite lijek kroz prozorčić za gledanje.

- Nemojte koristiti napunjenu brizgalicu ako je otopina promijenila boju, ako je zamućena ili vidite čestice u njoj.
- Možda ćete vidjeti mjehuriće zraka – to je normalno. Supkutano (potkožno) injiciranje otopine koja sadrži mjehuriće zraka je bezopasno.



- Jednom rukom čvrsto primite napunjenu brizgalicu oko crnog držača.
- Čvrsto primite prozirni zatvarač drugom rukom i ravno ga povucite. Nemojte okretati poklopac kod skidanja, jer može doći do zapinjanja unutarnjeg mehanizma.



- Primijenite injekciju unutar 5 minuta od skidanja zatvarača. **Nemojte vraćati zatvarač na brizgalicu.**
- Iako nije izložen pogledu, vršak igle je sada otkriven. Nemojte pokušati dodirnuti iglu jer bi mogla aktivirati napunjenu brizgalicu. Postavite napunjenu brizgalicu okomito (pod kutem od 90°) na kožu, na mjestu koje je prethodno očišćeno ("mjesto injiciranja").



- Pritisnite napunjenu brizgalicu čvrsto na kožu. Injiciranje započinje kad čujete prvi "klik", a narančasta vrpca na dnu napunjene brizgalice nestane.



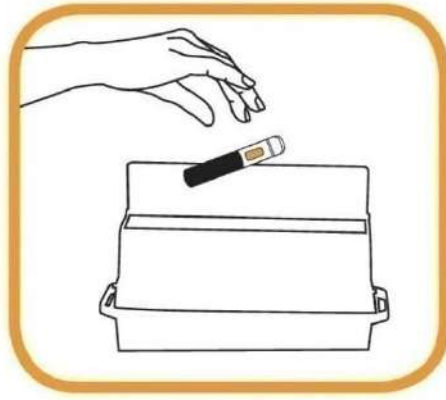
- Nastavite držati napunjenu brizgalicu čvrsto pritisnutu na istom mjestu na koži, dok ne čujete drugi “klik”, a prozorčić za gledanje postane narančast. To može trajati 15 sekundi. U tom trenutku, postupak injiciranja će biti dovršen. Ako prozorčić za gledanje postane narančast i čujete drugi klik, to znači da je injiciranje dovršeno. Ako osjetite nesigurnost oko postupka injiciranja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku. Nemojte pokušavati ponavljati postupak injiciranja bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.



- Igla će se automatski vratiti natrag u praznu brizgalicu. Nemojte pokušavati dodirivati iglu.
- Upotrebljenu brizgalicu možete sada pažljivo ukloniti s kože podižući ju ravno prema gore.
- Komadom gaze pritišćite mjesto injiciranja nekoliko sekundi.
 - Nemojte trljati mjesto injiciranja.
 - Ako je potrebno, mjesto injiciranja možete prekriti manjim samoljepljivim flasterom.

4. Nakon uporabe

- Nemojte ponovo koristiti brizgalicu. Vraćanje zatvarača nije potrebno.
- Odmah nakon injiciranja bacite upotrijebljenu(e) brizgalicu(e) u posebni spremnik kao što Vam je to rekao liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.



- Čuvajte spremnik izvan pogleda i dohvata djece.
- Ako Vam je liječnik propisao da trebate primijeniti još jednu injekciju, ponovite postupak injiciranja od 2. koraka.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u ulošku za dozator certolizumabpegol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Cimzia i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Cimzia
3. Kako primjenjivati lijek Cimzia
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Cimzia
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Vaš će Vam liječnik također dati Karticu s podsjetnicima za bolesnika koja sadrži bitne sigurnosne informacije s kojima morate biti upoznati prije no što dobijete lijek Cimzia i tijekom liječenja lijekom Cimzia. Imajte Karticu s podsjetnicima sa sobom.

1. Što je Cimzia i za što se koristi

Cimzia sadrži djelatnu tvar certolizumabpegol koji je dio ljudskog protutijela. Protutijela su bjelančevine koje specifično prepoznaju druge bjelančevine i vežu se na njih. Cimzia se veže na specifičnu bjelančevinu koji se zove faktor nekroze tumora α (TNF α). Na taj način Cimzia blokira TNF α i tako ublažava upalne bolesti poput reumatoidnog artritisa, aksijalnog spondiloartritisa, psorijatičnog artritisa i psorijaze. Lijekove koji se vežu na TNF α također zovemo i blokatorima TNF-a.

Cimzia se primjenjuje u odraslih bolesnika za liječenje sljedećih upalnih bolesti:

- **reumatoidnog artritisa,**
- **aksijalnog spondiloartritisa** (uključujući ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloarthritis bez radiografskih dokaza za ankilozantni spondilitis),
- **psorijatičnog artritisa**
- **plak psorijaze.**

Reumatoidni artritis

Cimzia se primjenjuje u liječenju reumatoidnog artritisa. Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova. Bolujete li od umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa, liječnik Vam prvo može propisati druge lijekove, najčešće metotreksat. Ne reagirate li dovoljno dobro na te lijekove, liječnik će Vam u svrhu liječenja reumatoidnog artritisa propisati lijek Cimzia u kombinaciji s metotreksatom. Procijeni li Vaš liječnik da liječenje metotreksatom nije odgovarajuće, Cimzia se može primijeniti samostalno.

Cimzia se, u kombinaciji s metotreksatom, može primijeniti i u liječenju teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa bez prethodnog liječenja metotreksatom ili drugim lijekovima.

Cimzia, koju ćete primjenjivati u kombinaciji s metotreksatom, se koristi kako bi se:

- ublažili znakovi i simptomi Vaše bolesti,
- usporila oštećenja hrskavice i kostiju zglobova uzrokovana bolešću,
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost i olakšalo obavljanje svakodnevnih poslova.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiografskih dokaza ankilozantnog spondilitisa

Cimzia se primjenjuje za liječenje teškog aktivnog ankilozantnog spondilitisa i aksijalnog spondiloartritisa bez radiografskih dokaza za ankilozantni spondilitis (ponekad znanog kao i neradiografski aksijalni spondiloartritis). Ove bolesti su upalne bolesti kralježnice. Bolujete li od ankilozantnog spondilitisa ili neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa, liječnik će Vam prvo propisati druge lijekove. Ne odgovorite li dovoljno dobro na te lijekove, liječnik će Vam propisati lijek Cimzia kako bi se:

- ublažili znakovi i simptomi Vaše bolesti,
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost i olakšalo obavljanje svakodnevnih poslova.

Psorijatični artritis

Cimzia se primjenjuje u liječenju aktivnog psorijatičnog artritisa. Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova obično popraćena psorijazom. Bolujete li od aktivnog psorijatičnog artritisa, liječnik će Vam prvo propisati druge lijekove, najčešće metotreksat. Ne odgovorite li dovoljno dobro na te lijekove, liječnik će Vam propisati lijek Cimzia u kombinaciji s metotreksatom kako bi se:

- ublažili znakovi i simptomi Vaše bolesti,
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost i olakšalo obavljanje svakodnevnih poslova.

Procijeni li Vaš liječnik da liječenje metotreksatom nije odgovarajuće, Cimzia se može davati samostalno.

Plak psorijaza

Cimzia se koristi za liječenje umjerene do teške plak psorijaze. Plak psorijaza je upalna bolest kože, a može zahvatiti i vlasište i nokte.

Cimzia se koristi za ublažavanje upale kože i drugih znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Cimzia

NEMOJTE primjenjivati lijek Cimzia

- ako ste **ALERGIČNI** (preosjetljivi) na certolizumabpegol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate tešku infekciju, uključujući aktivnu **TUBERKULOZU** (TB)
- ako imate umjereno do teško **ZATAJENJE SRCA**. Obavijestite svog liječnika ako imate ili ste imali tešku bolest srca.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek Cimzia ako se bilo koje od sljedećih upozorenja odnosi na Vas:

Alergijske reakcije

- ako iskusite **ALERGIJSKE REAKCIJE** kao što su stezanje u prsima, piskanje pri disanju, omaglice, oticanje ili osip, **ODMAH** prestanite primjenjivati lijek Cimzia i obavijestite svog liječnika. Neke od tih reakcija mogu se pojaviti nakon prve primjene lijeka Cimzia.
- ako ste ikad imali alergijsku reakciju na lateks.

Infekcije

- ako ste imali **PONAVLJAJUĆE** ili **OPORTUNISTIČKE INFEKCIJE** ili druga stanja koja povećavaju rizik nastanka infekcija (kao što je liječenje imunosupresivima koji mogu smanjiti Vašu sposobnost obrane od infekcija).
- ako imate infekciju ili Vam se pojave simptomi kao što su vrućica, rane, umor ili problemi sa zubima. Tijekom liječenja lijekom Cimzia infekcije se mogu lakše razviti, uključujući teške ili u rijetkim slučajevima životno ugrožavajuće infekcije.

- u bolesnika liječenih lijekom Cimzia zabilježeni su slučajevi **TUBERKULOZE (TB)** te će Vas prije liječenja lijekom Cimzia liječnik pregledati imate li znakove i simptome tuberkuloze. To će uključivati detaljnu anamnezu, rendgensko snimanje pluća i tuberkulinski kožni test. Rezultate tih testova treba zabilježiti u Vašoj Kartici s podsjetnicima za bolesnika. Ako se utvrdi postojanje latentne (inaktivne) tuberkuloze, možda ćete trebati provesti odgovarajuće antituberkulozno liječenje prije nego počnete primjenjivati lijek Cimzia. U rijetkim se slučajevima može razviti tuberkuloza tijekom terapije čak i ako ste dobili preventivno liječenje za tuberkulozu. Vrlo je važno da svom liječniku kažete ako ste prije imali tuberkulozu ili ako ste bili u bliskom kontaktu s osobom koja je imala tuberkulozu. Ako se simptomi tuberkuloze (dugotrajni kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blago povišena tjelesna temperatura) ili neka druga infekcija pojave tijekom ili nakon liječenja lijekom Cimzia, odmah o tome obavijestite svog liječnika.
- ako imate rizik ili ste nosilac ili imate aktivnu infekciju **VIRUSOM HEPATITISA B (HBV)**, Cimzia može povećati rizik reaktivacije u ljudi koji su nosioci tog virusa. Ako se to dogodi, trebate prestati primjenjivati lijek Cimzia. Prije početka liječenja lijekom Cimzia liječnik će Vas testirati na infekciju HBV-om.

Zatajenje srca

- ako imate blago **ZATAJENJE SRCA** i liječite se lijekom Cimzia, liječnik će strogo nadzirati stanje Vašeg zatajenja srca. Ako imate ili ste imali tešku bolest srca, obavezno o tome obavijestite svog liječnika. Ako Vam se razviju novi ili pogoršaju postojeći simptomi zatajenja srca (npr. osjećaj nedostatka zraka ili oticanje stopala), morate se odmah javiti svom liječniku. Liječnik može odlučiti da prekinete liječenje lijekom Cimzia.

Zloćudni tumor

- u rijetkim slučajevima zabilježena je pojava **ZLOĆUDNIH TUMORA** u bolesnika koji su liječeni lijekom Cimzia ili drugim blokatorima TNF-a. Osobe koji imaju težak oblik reumatoidnog artritisa i kojima bolest dugo traje mogu imati povećan rizik razvoja zloćudnog tumora limfnog sustava koji se zove limfom. Ako primjenjujete lijek Cimzia, moguće je da se rizik za nastanak limfoma ili drugih oblika zloćudnih tumora poveća. Osim toga, rijetko su zabilježeni slučajevi nemelanomskih tumora kože u bolesnika koji su primjenjivali lijek Cimzia. Ako se pojave nove promjene na koži za vrijeme ili nakon liječenja lijekom Cimzia ili se postojećima promijeni izgled, obavijestite o tome svog liječnika.
- u djece i adolescenata koji uzimaju blokatore TNF-a zabilježeni su slučajevi zloćudnih tumora, uključujući i neuobičajene vrste, od kojih su neki imali smrtni ishod (pogledajte u nastavku pod „Djeca i adolescenti“).

Ostali poremećaji

- bolesnici s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) ili teški pušači mogu imati povećan rizik pojave zloćudnog tumora tijekom liječenja lijekom Cimzia. Ako imate KOPB ili ste teški pušač, obavijestite o tome svog liječnika koji će procijeniti je li liječenje blokatorima TNF-a za Vas odgovarajuće.
- ako imate bolesti živčanog sustava kao što je multipla skleroza, liječnik će procijeniti trebate li primjenjivati lijek Cimzia.
- u nekih bolesnika organizam ne proizvodi dovoljno krvnih stanica koje pomažu organizmu u obrani od infekcija ili u zaustavljanju krvarenja. Ako imate dugotrajnu vrućicu koja ne prolazi, modrice ili vrlo lako prokrvarite ili ste jako blijedi, odmah se javite svom liječniku. Liječnik može odlučiti da se liječenje lijekom Cimzia prekine.
- u rijetkim slučajevima mogu se javiti simptomi bolesti koja se zove lupus (na primjer dugotrajn osip, vrućica, bolnost zglobova i umor). Ako primijetite te simptome, javite se svom liječniku. Vaš liječnik može odlučiti da se liječenje lijekom Cimzia prekine.

Cijepljenja

- posavjetujte se sa svojim liječnikom ako se morate cijepiti ili ste se cijepili. Tijekom liječenja lijekom Cimzia ne smijete primiti određena (živa) cjepiva.
- Određena cjepiva mogu uzrokovati infekcije. Ako ste primali lijek Cimzia dok ste bili trudni Vaše dijete može imati povišeni rizik od dobivanja takve infekcije do otprilike pet mjeseci od zadnje doze koju ste primili u trudnoći. Važno je da obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da primjenjujete lijek Cimzia kako bi oni mogli odlučiti kada će Vaše dijete moći primiti bilo koje cjepivo.

Kirurški zahvati ili zahvati na zubima

- posavjetujte se sa svojim liječnikom ako planirate ići na operaciju ili zahvat na zubima. Obavijestite kirurga ili zubara koji će izvršiti zahvat da primjenjujete lijek Cimzia i pokažite mu svoju Karticu s podsjetnicima za bolesnika.

Djeca i adolescenti

Cimzia se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Cimzia

Ako uzimate sljedeće lijekove za liječenje reumatoidnog artritisa, **NE** smijete primjenjivati lijek Cimzia:

- anakinru
- abatacept

Ako imate dodatna pitanja, savjetujte se sa svojim liječnikom.

Cimzia se može primjenjivati istodobno:

- s metotreksatom,
- s kortikosteroidima, ili
- s lijekovima za liječenje boli, uključujući nesteroidne protuupalne lijekove (koje također zovemo NSAIL).

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Postoji ograničeno iskustvo s primjenom lijeka Cimzia u trudnica.

Cimzia se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je uistinu potrebna. Ako ste žena u reproduktivnoj dobi, raspravite sa svojim liječnikom primjenu odgovarajuće kontracepcije dok primjenjujete lijek Cimzia. Za žene koje planiraju trudnoću, potrebno je razmotriti kontracepciju tijekom 5 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Cimzia.

Ako ste primali lijek Cimzia u trudnoći Vaše dijete može imati povišeni rizik od dobivanja infekcije. Važno je da obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da primjenjujete lijek Cimzia prije nego Vaše dijete primi bilo koje cjepivo (za više informacija vidjeti dio o cijepljenju).

Cimzia se može primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Cimzia može imati blagi utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Nakon primjene lijeka Cimzia može se javiti omaglica (uključujući osjećaj da se soba okreće, zamagljen vid i umor).

Cimzia sadrži natrijev acetat i natrijev klorid

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) na 400 mg, tj. u osnovi ne sadrži natrij.

3. Kako primjenjivati lijek Cimzia

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Reumatoidni artritis

- Početna doza za odrasle s reumatoidnim artritismom je 400 mg, a primjenjuje se u 0., 2., i 4. tjednu.
- Nakon toga slijedi doza održavanja od 200 mg koja se primjenjuje svaka 2 tjedna. Ako odgovorite na lijek, Vaš liječnik može propisati alternativnu dozu održavanja od 400 mg svaka 4 tjedna.
- Liječenje metotreksatom nastavlja se tijekom primjene lijeka Cimzia. Ako liječnik odluči da je metotreksat neprikladan, možete primjenjivati samo lijek Cimzia.

Aksijalni spondiloartritis

- Početna doza za odrasle s aksijalnim spondiloartritismom je 400 mg, a primjenjuje se u 0., 2., i 4. tjednu.
- Nastavlja se s dozom održavanja od 200 mg svaka 2 tjedna (od 6. tjedna) ili 400 mg svaka 4 tjedna (od 8. tjedna) kao što vam je rekao Vaš liječnik. Ako ste primali lijek Cimzia najmanje 1 godinu i reagirali na lijek, Vaš liječnik može Vam propisati smanjenu dozu održavanja od 200 mg svaka 4 tjedna.

Psorijatični artritis

- Početna doza za odrasle s psorijatičnim artritismom je 400 mg, a primjenjuje se u 0., 2., i 4. tjednu.
- Nakon toga slijedi doza održavanja od 200 mg koja se primjenjuje svaka 2 tjedna. Ako odgovorite na lijek, Vaš liječnik može propisati alternativnu dozu održavanja od 400 mg svaka 4 tjedna.
- Liječenje metotreksatom nastavlja se tijekom primjene lijeka Cimzia. Ako liječnik odluči da je metotreksat neprikladan, možete primjenjivati samo lijek Cimzia.

Plak psorijaza

- Početna doza za odrasle s plak psorijazom je 400 mg svaka 2 tjedna koja se daje u 0., 2. i 4. tjednu.
- Zatim slijedi doza održavanja od 200 mg svaka 2 tjedna ili 400 mg svaka 2 tjedna prema uputama liječnika.

Kako se daje Cimzia

Lijek Cimzia će Vam u pravilu primijeniti liječnik specijalist ili drugi zdravstveni radnik. Dobit ćete lijek Cimzia kao jednu (doza od 200 mg) ili dvije injekcije (doza od 400 mg) ispod kože (supkutana primjena, skraćenica: s.c.). Obično se primjenjuje u područje bedra ili trbuha. Nemojte injicirati u područje gdje je koža crvena, postoji podljev ili je koža otvrdnula.

Upute za samostalno injiciranje lijeka Cimzia

Cimzia otopina za injekciju u ulošku za dozator (koji se naziva i „uložak“) namijenjena je za jednokratnu uporabu elektromehaničkim uređajem za injekciju koji se zove „ava“. Nakon što se odgovarajuće osposobite, liječnik Vam može odobriti da si sami injicirate lijek Cimzia. Obavezno pročitajte upute na kraju ove upute o lijeku o tome kako se injicira Cimzia i korisnički priručnik koji ste dobili s „ava“ uređajem za injekciju. Pažljivo ih se pridržavajte.

Ukoliko Vam je liječnik dopustio da sami injicirate lijek, morate otići liječniku na kontrolu prije nastavka samostalnog injiciranja:

- nakon 12 tjedana ako imate reumatoidni artritis, aksijalni spondiloartritis ili psorijatični artritis, ili
- nakon 16 tjedana ako imate plak psorijazu.

To je potrebno kako bi procijenio djeluje li Cimzia ili Vam je potrebno drugo liječenje.

Ako primijenite više lijeka Cimzia nego što ste trebali

Ako Vam je liječnik odobrio da sami injicirate lijek i Vi slučajno injicirate lijek Cimzia češće nego što Vam je liječnik odredio, odmah obavijestite svog liječnika o tome. Uvijek uzmite Karticu s podsjetnicima za bolesnika i vanjsko pakiranje lijeka Cimzia sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Cimzia

Ako Vam je liječnik odobrio da sami injicirate lijek i Vi ste ga zaboravili injicirati, injicirajte sljedeću dozu čim se sjetite i obratite se svom liječniku za informacije. Nakon toga, razgovarajte sa svojim liječnikom i nastavite primjenjivati sljedeće doze prema uputama.

Ako prestanete primjenjivati lijek Cimzia

Nemojte prestati primjenjivati lijek Cimzia bez da o tome obavijestite liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite neku od sljedećih nuspojava **ODMAH** o tome obavijestite liječnika:

- jako izražen osip, koprivnjača i drugi znakovi alergijske reakcije (urtikarija)
- otečeno lice, ruke, stopala (angioedem)
- otežano disanje, gutanje (za te simptome uzroci su različiti)
- nedostatak zraka u fizičkom naporu, odnosno u ležećem položaju ili otečena stopala (zatajenje srca)
- simptomi poremećaja krvi kao što su dugotrajna vrućica, modrice, krvarenje, bljedilo (pancitopenija, anemija, smanjeni broj krvnih pločica, smanjeni broj bijelih krvnih stanica).
- ozbiljni kožni osipi. Mogu se pojaviti kao crvenkaste mrlje nalik na metu ili u obliku okruglih područja često sa mjehurićima u njihovoj sredini na trupu, ljuštenje kože, ranice u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima kojima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom).

Ako primijetite neku od sljedećih nuspojava, **ČIM PRIJE** o tome obavijestite svog liječnika:

- znakovi infekcije kao što su vrućica, opća slabost, rane, problemi sa zubima, peckanje prilikom mokrenja
- slabost ili umor
- kašljanje
- trnci
- utrnulost
- dvoslike
- slabost u rukama i nogama
- oteklina ili otvorena rana koji ne cijeli

Prethodno navedeni simptomi mogu biti i posljedica nekih u nastavku navedenih nuspojava koje su zabilježene tijekom liječenja lijekom Cimzia:

Često (može zahvatiti do 1 na 10 osoba):

- bakterijske infekcije različitih lokalizacija (nakupina gnoja)
- virusne infekcije (uključujući herpes simpleks, herpes zoster i gripu)
- vrućica
- povišeni krvni tlak
- osip ili svrbež
- glavobolje (uključujući migrenu)

- smetnje osjeta kao što su utrnulost, trnci i osjećaj peckanja
- osjećaj slabosti i opće loše osjećanje
- bol
- poremećaji krvi
- poremećaj rada jetre
- reakcije na mjestu injiciranja lijeka
- mučnina

Manje često (može zahvatiti do 1 na 100 osoba):

- alergijska stanja uključujući alergijski rinitis i alergijske reakcije na lijek (uključujući anafilaktički šok)
- antitijela usmjerena protiv normalnog tkiva
- zloćudni tumori krvnog i limfnog sustava kao što su limfom i leukemija
- zloćudni tumori solidnih organa
- zloćudni tumori kože, prekancerozne kožne lezije
- dobroćudni (nekancerogeni) tumori i ciste (uključujući i kožne)
- problemi s radom srca uključujući slabljenje srčanog mišića, zatajenje srca, srčani infarkt, nelagodu u prsima ili pritisak u prsima, smetnje srčanog ritma uključujući nepravilne otkucaje srca
- edem (otečenost lica ili nogu)
- simptomi lupusa (bolesti imunog/vezivnog tkiva) (bol u zglobovima, kožni osip, fotoosjetljivost i vrućica)
- upala krvnih žila
- sepsa (teška infekcija koja uzrokuje zatajivanje organa, šok ili smrt)
- tuberkuloza
- gljivične infekcije (pojavljuju se kada se smanji sposobnost organizma za obranu od infekcija)
- poremećaji dišnog sustava i upala (uključujući astmu, nedostatak zraka, kašalj, začepljenje sinusa, upalu plućne ovojnice ili otežano disanje)
- problemi u trbuhu uključujući nakupljanje tekućine u trbuhu, vrijedove (uključujući ranice u ustima), perforaciju, napuhnutos, žgaravicu, smetnje sa želucem, suha usta
- problemi sa žuču
- problemi s mišićima uključujući povišene razine mišićnih enzima
- promijenjene vrijednosti različitih soli u krvi
- promijenjene vrijednosti kolesterola i masnoća u krvi
- krvni ugrušci u venama ili plućima
- krvarenje ili modrice
- promjene u broju krvnih stanica, uključujući smanjeni broj crvenih krvnih stanica (anemija), smanjeni broj krvnih pločica ili povećani broj krvnih pločica
- otečeni limfni čvorovi
- simptomi nalik gripi, zimica, poremećaj osjeta temperature, noćno znojenje, crvenilo kože
- tjeskoba i poremećaji raspoloženja kao što su depresija, poremećaji apetita, promjene tjelesne težine
- zvonjenje u ušima
- vrtoglavica (omaglica)
- osjećaj nesvjestice, uključujući gubitak svijesti
- smetnje živaca u ekstremitetima uključujući utrnulost, trnce, osjećaj vrućine, omaglice, nevoljno drhtanje
- poremećaji kože kao što su novonastala psorijaza ili pogoršanje postojeće psorijaze, upala kože (kao što je ekcem), poremećaji žlijezda znojnice, vrijedovi, fotoosjetljivost, akne, ispadanje kose, promjene boje kože, odvajanje noktiju, suha koža i ozljede
- poremećaj cijeljenja
- bubrežne i urinarne smetnje uključujući oštećenje funkcije bubrega, krv u mokraći i smetnje mokrenja
- poremećaji menstrualnog ciklusa (mjesečnice) uključujući izostanak krvarenja ili pojačano krvarenje ili nepravilno krvarenje

- poremećaji dojki
- upala oka i očnog kapka, smetnje vida, smetnje suzenja
- povišeni neki krvni parametri (povišena alkalna fosfataza u krvi)
- produženo vrijeme u testovima koagulacije (zgrušavanja krvi)

Rijetko (može zahvatiti do 1 na 1000 osoba):

- karcinom probavnog sustava, melanom
- upala pluća (intersticijska bolest pluća, pneumonitis)
- moždani udar, začepljenje krvnih žila (arterioskleroza), oslabljena cirkulacija krvi koja uzrokuje utrnulost i bljedilo prstiju na rukama i nogama (Raynaudov fenomen), prošarano purpurno obojana koža, manje vene blizu površine kože lako postanu vidljive
- upala osrčja (perikarda)
- srčana aritmija
- povećanje slezene
- povećanje količine crvenih krvnih stanica
- nepravilan oblik bijelih krvnih stanica
- stvaranje kamenca u žučnom mjehuru
- problemi s bubrežima (uključujući nefritis)
- imuni poremećaji kao što su sarkoidoza (osip, bolni zglobovi, vrućica), serumska bolest, upala masnog tkiva, angioneurotski edem (otečenost usana, lica, grla)
- smetnje štitnjače (guša, umor, gubitak tjelesne težine)
- povišena razina željeza u tijelu
- povećanje razina mokraćne kiseline u krvi
- pokušaj samoubojstva, duševni poremećaji, delirij
- upala živaca za sluh, vid ili lice, poremećaj koordinacije ili ravnoteže
- ubrzana pokretljivost želuca i crijeva
- fistula (kanal koji povezuje jedan organ s drugim) (različite lokacije)
- poremećaji usne šupljine, uključujući bolno gutanje
- ljuštenje i mjehurići kože, promjena strukture vlasi
- poremećaj spolne funkcije
- napadaji
- pogoršanje stanja koje se zove dermatomiozitis (očituje se kao kožni osip praćen slabošću mišića)
- Stevens-Johnsonov sindrom (ozbiljno stanje kože čiji rani simptomi uključuju malaksalost, vrućicu, glavobolju i osip)
- upalni kožni osip (multiformni eritem)
- lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- multipla skleroza*
- Guillain-Barréov sindrom*
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože)*
- Kaposijev sarkom, rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži.

*Ti su događaji povezani s ovom skupinom lijekova, ali nepoznata je učestalost pojavljivanja tijekom liječenja lijekom Cimzia.

Ostale nuspojave

Kad se Cimzia primjenjivala u liječenju drugih bolesti, zabilježene su sljedeće manje česte nuspojave:

- gastrointestinalna stenoza (suženje dijela probavnog sustava).
- gastrointestinalna opstrukcija (začepljenje probavnog sustava).
- pogoršanje općeg fizičkog zdravlja.
- spontani pobačaj.

- azoospermija (smanjeno stvaranje spermija).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Cimzia

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i ulošku za dozator iza oznake „Rok valjanosti“ ili kratice EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Uložak za dozator čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Ulošci za dozator mogu se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 10 dana, zaštićeni od svjetlosti. Na kraju tog razdoblja ulošci za dozator **moraju se upotrijebiti ili baciti**.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je otopina promijenila boju, ako je mutna ili ako vidite čestice u njoj.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cimzia sadrži

- Djelatna tvar je certolizumabpegol. Jedan uložak za dozator sadrži 200 mg certolizumabpegola u jednom ml.
- Drugi sastojci su: natrijev acetat, natrijev klorid i voda za injekcije (vidjeti „Cimzia sadrži natrijev acetat i natrijev klorid“ u dijelu 2).

Kako Cimzia izgleda i sadržaj pakiranja

Cimzia dolazi u obliku otopine za injekciju u ulošku za dozator spremnom za uporabu. Uložak za dozator namijenjen je za uporabu „ava“ elektromehaničkim uređajem za injekciju koji se isporučuje zasebno. Otopina je bistra do opalescentna, bezbojna do žuta.

Jedno pakiranje lijeka Cimzia sadrži:

- dva otopinom napunjena uloška za dozator i
- dvije alkoholne vaticice (za čišćenje izabranog mjesta injiciranja).

Dostupno je pakiranje od 2 uloška za dozator i 2 alkoholne vaticice, višestruko pakiranje koje sadrži 6 (3 pakiranja po 2) uložaka za dozator i 6 (3 pakiranja po 2) alkoholnih vatica te višestruko pakiranje koje sadrži 10 (5 pakiranja po 2) uložaka za dozator i 10 (5 pakiranja po 2) alkoholnih vatica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

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: + 45 / 32 46 24 00

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos),
Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

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 34 74 40

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom (Northern Ireland)

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

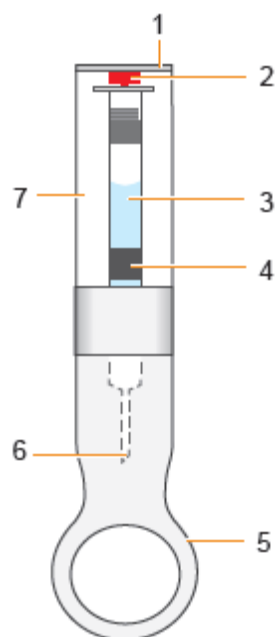
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

UPUTE ZA INJICIRANJE LIJEKA CIMZIA U ULOŠKU ZA DOZATOR**Važne informacije**

Pažljivo pročitajte upute u nastavku jer one objašnjavaju kako injicirati lijek Cimzia uz pomoć uložka za dozator. Uložak za dozator naziva se još i „uložak”.

- Uložak je namijenjen za uporabu elektromehaničkim uređajem za injekciju koji se zove „ava”, a isporučuje se zasebno.
- **Morate pažljivo pročitati i sve upute navedene u korisničkom priručniku za uređaj „ava”.** Lijek možete injicirati sami ili Vam ga može dati netko drugi (njegovatelj). Ako Vam liječnik kaže da ga možete injicirati sami, najprije morate proći cjelovitu obuku.
- Vaš liječnik ili zdravstveni radnik reći će Vam kako injicirati lijek.
- Ako Vam nešto nije jasno, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.



Uložak za dozator



1. Zatvarač vrha
2. Indikator razine lijeka
3. Štrecaljka
4. Čip s informacijama o lijeku
5. Zatvarač igle
6. Igla (unutar zatvarača)
7. Tijelo uložka

Uređaj za injekciju: „ava”



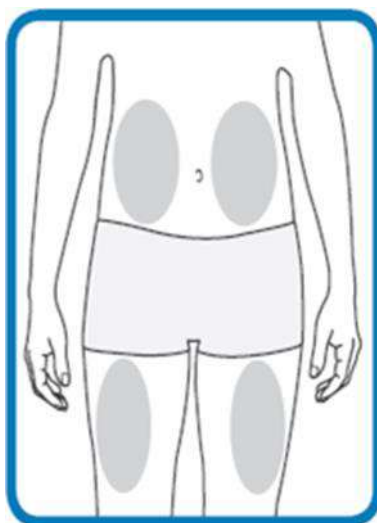
1.  Tipka za uključivanje/isključivanje
2.  Tipka za pokretanje/pauziranje
3. Utor za uložak/injekciju
4. Senzor za kožu (senzor za kožu prepoznaje kada je utor za injekciju potpuno u doticaju s kožom).
5. Kotačić (za prilagodbu brzine injiciranja)
6. Zaslona s informacijama
7. Utor za mikro USB

1. Priprema za injiciranje

- Uzmite pakiranje lijeka Cimzia iz hladnjaka.
 - Ako zaštitna naljepnica nedostaje ili je oštećena, nemojte primijeniti lijek i obratite se svom ljekarniku.
- Iz pakiranja lijeka Cimzia uzmite sljedeće proizvode i postavite ih na čistu i ravnu površinu:
 - jedan ili dva uloška s lijekom, ovisno o propisanoj dozi
 - jednu ili dvije alkoholne vatiće
- Provjerite rok valjanosti na ulošku i pakiranju. Nemojte primijeniti lijeka Cimzia nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju i ulošku iza kratice EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Prije injiciranja pričekajte da se uložak ugrije na sobnu temperaturu. To traje 30 – 45 minuta, a pomoći će ublažiti nelagodnu pri injiciranju.
 - Nemojte zagrijavati uložak, nego pričekajte da se sam ugrije.
 - Čistom i suhom krpicom obrišite kondenzat koji se stvorio na vanjskoj strani uloška.
- Nemojte skinuti zatvarač igle dok Vas uređaj „ava” ne uputi da to učinite.
- Temeljito operite ruke.


2. Odabir i priprema mjesta injiciranja

- Odaberite mjesto injiciranja na bedru ili trbuhu.



- Svaku novu injekciju treba dati na različito mjesto od zadnjeg mjesta injiciranja.
 - Nemojte injicirati u područje gdje je koža crvena, postoji podljeva ili je koža otvrdnula.
 - Mjesto injiciranja obrišite alkoholnom vaticom, koristeći kružne pokrete od unutra prema van.
 - Nemojte ponovo dotaknuti područje prije injiciranja.

3. Injiciranje

- Ako niste sigurni kako injicirati lijek, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Nemojte protresati uložak.
- Nemojte upotrijebiti uložak ako je pao nakon što ste ga izvadili iz pakiranja.
- Uključite uređaj „ava“:
 - Pritisnite  (tipku za uključivanje/isključivanje) i držite je pritisnutom 1 sekundu ili dok se ne upali zaslon i dok ne čujete zvuk
 - Na zaslonu će se 2 sekunde prikazivati poruka „Zdravo“, što znači da je uređaj „ava“ uključen.
- Uređaj „ava“ će zatim prikazati:
 - Vašu trenutnu dozu i koliko je često trebate injicirati,
 - Nakon toga će prikazati poruku „Pregledajte i umetnite uložak“.



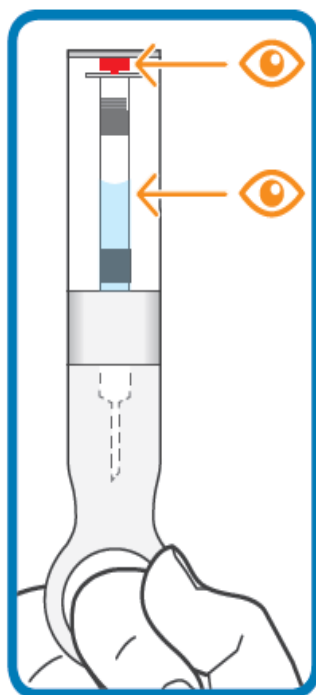
Pregledajte lijek kroz tijelo uloška.

- Nemojte ga primijeniti ako je otopina promijenila boju, ako je zamućena ili ako sadrži čestice.
- Možda ćete vidjeti mjehuriće zraka – to je normalno. Supkutano (potkožno) injiciranje otopine koja sadrži mjehuriće zraka je bezopasno.

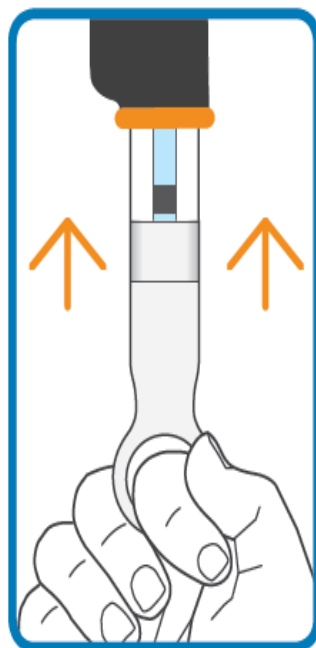


Provjerite nalazi li se crveni „indikator razine lijeka“ u vrhu uloška.

- Uložak sadrži 1 ml lijeka Cimzia i nije posve pun – to je normalno.
- Nemojte još skinuti zatvarač igle s uloška.

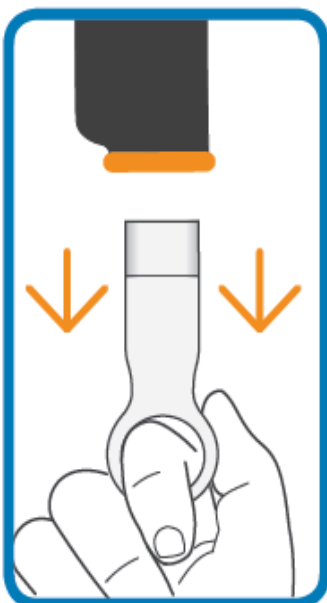



- Čvrsto gurnite plosnati zatvarač vrha u utor za uložak/injekciju na uređaju „ava“. Gurajte ga dok ne čujete 'klik'.
 - Nemojte zakretati uložak za dozator jer je on posebno oblikovan tako da pravilno stane u uređaj.




- Pustite zatvarač igle kako biste omogućili da uređaj „ava“ provjeri može li se uložak upotrijebiti. Nemojte skidati zatvarač igle.
 - Ako je ispravan, prikazuje se poruka „Uložak prihvaćen“.
 - Nakon kratke pauze uređaj „ava“ automatski će uvući uložak u sebe.
- Prikazuje se trenutna brzina injiciranja (brzina protoka lijeka).
 - Brzinu možete promijeniti kotačićem koji se nalazi s bočne strane uređaja „ava“.
 - Možete odabrati „najsporije“, „sporo“, „brzo“ ili „najbrže“. Na taj način kontrolirate brzinu injiciranja lijeka, koju trebate odabrati (i prilagoditi) prema vlastitim željama da Vam bude ugodno. Liječnik Vam može dati savjet o tome.
- Prikazuje se poruka „Skinite i spremite zatvarač igle“.
 - Skinite zatvarač igle tek kad budete spremni injicirati lijek.


- Kad ste spremni, povucite zatvarač igle čvrsto prema dolje da biste ga skinuli.
 - Nakon što skinete zatvarač igle, injekciju morate primijeniti unutar 5 minuta. Ne morate žuriti s injiciranjem, 5 minuta je dovoljno vremena. Preostalo vrijeme prikazivat će se na zaslonu.
 - **Sačuvajte zatvarač igle** jer će Vam kasnije trebati da biste izvadili upotrijebljeni uložak iz uređaja „ava”.




- Pronađite udoban položaj i sjednite da biste primijenili injekciju.
 - Pokušajte se opustiti jer će Vam tada injekcija biti ugodnija.
- Postavite narančasti senzor za kožu na mjesto za injiciranje na kojem ćete primijeniti lijek.
 - Postavite uređaj „ava” na kožu pod pravim kutom tako da je zaslon okrenut prema Vama. Tako ćete biti sigurni da pravilno primjenjujete injekciju.
 - Postavite uređaj „ava” kako je prikazano na slici, kako biste mogli lako doseći tipku  (tipku za pokretanje/pauziranje) bez pomicanja uređaja „ava”.

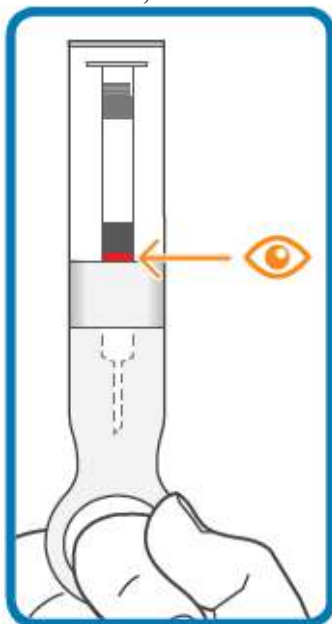


- Nakon što postavite uređaj „ava” čvrsto na kožu, prikazat će se poruka „Kada ste spremni, jednom pritisnite >>”.
- Pritisnite  (tipku za pokretanje/pauziranje).
 - Dok se injekcija primjenjuje, držite uređaj „ava” čvrsto priljubljenim uz kožu.
 - Izbjegavajte podizanje uređaja „ava” s kože tijekom injekcije kako biste bili sigurni da ste primili cijelu dozu.

- Ako slučajno odmaknete uređaj „ava” s kože tijekom injiciranja, injekcija će se automatski zaustaviti, a igla uvući natrag u uređaj „ava”. Da biste dovršili injekciju:
 - Ponovite 2. korak („Odabir i priprema mjesta injiciranja”), ali odaberite drugo mjesto za injiciranje
 - Čvrsto pritisnite uređaj „ava” na kožu da biste ponovno započeli injekciju, a zatim
 - Pritisnite  (tipku za pokretanje/pauziranje).
- Ako niste sigurni kako injicirati lijek, obratite se svom liječniku ili ljekarniku. Nemojte pokušavati ponoviti postupak injiciranja bez razgovora sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.
- Kada injekcija završi, na zaslonu uređaja „ava” prikazuje se poruka „Injekcija završena. Uklonite s kože.“ – sada možete maknuti uređaj „ava” s kože.



- Komadom gaze pritisćite mjesto injiciranja nekoliko sekundi:
 - Nemojte trljati mjesto injiciranja.
 - Ako je potrebno, mjesto injiciranja možete prekriti manjim flasterom.
 - Dok ne vratite zatvarač na iglu, na zaslonu će se prikazivati poruke „Igla nije pokrivena! Budite oprezni” i „Vratite zatvarač na iglu”.
 - Vratite zatvarač na iglu.
 - Pustite zatvarač igle kako bi uređaj „ava” mogao izbaciti upotrijebljeni uložak.
 - Kada se prikaže poruka „Uklonite i bacite upotrijebljeni uložak“, izvucite uložak koristeći se zatvaračem igle.
-  Provjerite nalazi li se crveni indikator razine lijeka na dnu uložka – to pokazuje da ste primili cijelu dozu. Ako indikator nije na dnu uložka, obratite se svom ljekarniku.



4. Nakon uporabe

- Nemojte ponovno upotrijebiti isti uložak.
- Odmah nakon injiciranja bacite upotrijebljeni uložak u poseban spremnik kao što Vam je to rekao liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.
- Čuvajte spremnik izvan pogleda i dohvata djece.
- Ako Vam je liječnik propisao da trebate primijeniti još jednu injekciju:
 - Na zaslonu će se prikazati poruka „Ostala vam je još 1 injekcija“.
 - Ponovite postupak injiciranja od 2. koraka.



- Nakon uporabe spremite uređaj „ava” u zaštitnu kutiju.