

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előre töltött fecskendő 200 mg certolizumab-pegolt tartalmaz, egy milliliterben.

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A Cimzia metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott:

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

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

Axiális spondyloarthritis

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

Ankylosis spondylitis (AS)

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

Axiális spondyloarthritis, az AS radiográfiai bizonyítéka nélkül

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

Arthritis psoriatica

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

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

A terápiás hatásokra vonatkozó részleteket illetően lásd az 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

Telítő dózis

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

Fenntartó dózis

Rheumatoid arthritis

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

Axiális spondyloarthritis

A kezdő dózis után a Cimzia javasolt fenntartó adagja axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegek számára kéthetenként adott 200 mg vagy négyhetenként adott 400 mg.

Arthritis psoriatica

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

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

Kihagyott adag

Azoknak a betegeknek, akik kihagynak egy adagot azt kell tanácsolni, hogy adják be maguknak a Cimzia következő dózist, amint eszükbe jut, majd folytassák a további adagok beinjekcióját az utasítások szerint.

Különleges populációk

Gyermekek és serdülők (< 18 évesek)

A Cimzia biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 év alatti serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idős betegek (≥ 65 évesek)

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

Vese- és májkárosodás

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

Az alkalmazás módja

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

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

4.3 Ellenjavallatok

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

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

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Infekciók

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

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

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

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

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

Tuberculosis

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

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

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

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

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

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

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

Hepatitis B vírus (HBV) reaktiváció

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

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

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

Malignitások és lymphoproliferatív rendellenességek

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

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

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

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

Bőrrákok

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

Gyermekgyógyászati malignitások

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

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

Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)

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

Pangásos szívelégtelenség

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

Haematologiai reakciók

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

Neurológiai történések

A TNF-antagonisták alkalmazása ritkán összefüggésbe hozható új demyelinizációs betegség, többek között sclerosis multiplex kialakulásával, a meglévő rendellenesség klinikai tüneteinek exacerbatiojával és/vagy a betegség radiográfias bizonyítékának megjelenésével.

Meglévő vagy nemrégiben kialakult demyelinizációs rendellenességben szenvedő betegnél a TNF-antagonista-terápia előnyeit és kockázatait alaposan mérlegelni kell a Cimzia-kezelés elkezdése előtt. Ritkán neurológiai megbetegedések eseteiről, többek között görcsrohamról, neuritisről és perifériás neuropathiáról számoltak be a Cimziával kezelt betegeknél.

Túlérzékenység

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

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

Immunszuppresszió

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

Autoimmunitás

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

Vakcinációk

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

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

Egyéb biológiai gyógyszerek (biologics) egyidejű alkalmazása

Súlyos fertőzésekről és neutropeniáról számoltak be azokban a klinikai vizsgálatokban, amelyekben anakinrát (egy interleukin-1 antagonist) vagy abataceptet (egy CD28 modulátor) és egy másik TNF-antagonistát, etanerceptet alkalmaztak együtt, ugyanakkor az önmagában alkalmazott TNF-antagonista-terápiához képest nem voltak tapasztalható további előnyök. Az egyéb

TNF-antagonisták és az abatacept- vagy anakinra-kezelések kombinációjakor tapasztalt mellékhatások jellemzői alapján hasonló toxicitás kialakulása várható az anakinra vagy abatacept, illetve más TNF-antagonista együttes alkalmazásakor. Ezért a certolizumab-pegol és anakinra vagy abatacept kombinált alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Sebészeti beavatkozás

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

Aktivált parciális thromboplastin-idej (aPTT) vizsgálat

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

Idős betegek

A klinikai vizsgálatokban, a fiatalabb egyénekhez képest egyértelműen nagyobb incidenciával fordultak elő fertőzések a 65 éves vagy idősebb alanyoknál, bár az idevonatkozó tapasztalatok korlátozottak. Körültekintés szükséges az idős betegek kezelésekor és különös figyelmet kell szentelni a fertőzések előfordulásának.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nőkA fogamzóképes nőknek a terhesség megelőzése érdekében megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és azt a Cimzia utolsó alkalmazását követően még legalább 5 hónapon át folytatniuk kell.

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a Cimzia tekintetében.

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

Nem-klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a certolizumab-pegol homológ Fab-fragmensének placentán történő átjutási szintje alacsony vagy elhanyagolható (nincs Fc régiója) (lásd 5.3 pont). A korlátozott számú klinikai adat a kezelt asszonyok csecsemőinek plazmájában alacsony certolizumab-pegol szintet mutat. Következésképp ezeknél a csecsemőknél fokozott lehet a fertőzés kockázata. Olyan csecsemőknek, akik a méhen belül certolizumab-pegol hatásának voltak kitéve, élő vakcinák adása az anya terhesség alatti utolsó Cimzia kezelését követően legalább 5 hónapig nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Csupán elégtelen információ áll rendelkezésre arról, hogy a certolizumab-pegol kiválasztódik-e az emberi vagy állati anyatejbe. Mivel az immunoglobulinok kiválasztódnak az emberi anyatejbe, ezért a szoptatott gyermeket érintő kockázat nem zárható ki. A szoptatás folytatásáról/felfüggesztéséről vagy a Cimzia-kezelés folytatásáról/felfüggesztéséről való döntés meghozatalakor figyelembe kell venni, hogy a szoptatás milyen előnyöket biztosít a gyermek számára, illetve a Cimzia-kezelés milyen előnyeit élvezheti az anya.

Termékenység

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

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Rheumatoid arthritis

A Cimziát 4049, rheumatoid arthritisben szenvedő betegnél vizsgálták kontrollált, nyílt végű vizsgálatokban egészen 92 hónapon keresztül. Az 1. táblázat adatai elsősorban a kontrollált periódus alatt Cimziát kapó 2965, illetve placebót kapó 1137 betegből származó, placebokontrollos vizsgálatok eredményein alapulnak.

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

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

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

Axiális spondyloarthritis

A Cimziát 325, aktív axiális spondyloarthritisben szenvedő betegnél az AS001 klinikai vizsgálatban vizsgálták 4 éven át, amely egy 24 hetes placebokontrollos fázisból állt, amit egy 24 hetes dózis-vak periódus és egy 156 hetes nyílt kezelési periódus követett. A Cimziával kezelt, axiális spondyloarthritisben szenvedő betegek gyógyszerbiztonságossági profilja összhangban volt a rheumatoid arthritisben szenvedő betegekével és a Cimziával szerzett korábbi tapasztalatokkal.

Arthritis psoriatica

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követő esetekben legalábbis valószínűleg a Cimziához köthető mellékhatások az alábbi, 1. táblázatban kerülnek felsorolásra, gyakoriság és szervrendszer osztály szerint. A gyakorisági kategóriák a következők szerint kerülnek meghatározásra: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert gyakoriságú (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

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

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Gyakori	bakteriális fertőzések (beleértve az abscessust) vírusfertőzések (beleértve a herpes zostert, papilloma vírust, influenzát is)
	Nem gyakori	sepsis (ideértve a több szervet érintő működési elégtelenséget és a septicus sokkot is), tuberculosis (beleértve a miliaris, disszeminált és extrapulmonaris betegséget is), gombás fertőzések (beleértve az opportunistá fertőzéseket is)
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Nem gyakori	vérképzőrendszeri és nyirokrendszeri rosszindulatú betegségek (beleértve a lymphomát és a leukaemiát is), szolid szerv-tumorok, nem-melanoma jellegű bőrrák, precarcinomás léziók (beleértve az orális leukoplakiát, melanocytás nevust is), benignus tumorok és ciszták (ideértve a bőr papillomát is)
	Ritka	emésztőrendszeri tumorok, melanoma
	Nem ismert	Merkel-sejtes carcinoma*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	eosinophiliás betegségek, leukopenia (beleértve a neutropaeniát, lymphopaeniát is)
	Nem gyakori	anaemia, lymphadenopathia, thrombocytopaenia, thrombocytosis

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Mellékhatások
	Ritka	pancytopenia, splenomegalia, erythrocytosis, abnormális fehérvérsejt morfológia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	vasculitisek, lupus erythematosus, gyógyszer-túlérzékenység (beleértve az anaphylaxiás shockot is), allergiás megbetegedések, autoantitest pozitívitás
	Ritka	angioneuroticus oedema, sarcoidosis, szérumbetegség, panniculitis (beleértve az erythema nodosumot is), a dermatomyositis tüneteinek romlása **
Endokrin betegségek és tünetek	Ritka	pajzsmirigy megbetegedések
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	elektrolit-egyensúly zavarok, dyslipidaemia, étvágytalanság kapcsolatos rendellenességek, a testtömeg változásai
	Ritka	haemosiderosis
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	szorongás és hangulatváltozások (beleértve a társuló tüneteket is)
	Ritka	öngyilkossági kísérlet, delírium, mentális zavar
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	fejfájás (többek között migrén), érzékelési zavarok
	Nem gyakori	perifériás neuropathiák, szédülés, tremor
	Ritka	görcsroham, agyideggyulladás, koordináció- vagy egyensúlyzavar
	Nem ismert	sclerosis multiplex*, Guillain-Barré szindróma*
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	látászavarok (beleértve a látásromlást is),-szem- és szemhéj fájdalom, könnyelválasztási rendellenességek
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	tinnitus, vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	cardiomyopathiák (többek között szívelégtelenség), ischaemias coronariabetegségek, arrythmiák (beleértve a pitvarfibrillációt is), palpitatiók
	Ritka	pericarditis, atrioventricularis blokk
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	hypertensio
	Nem gyakori	haemorrhagia vagy vérzés (bárhonnan eredő) hypercoagulatio (beleértve a thrombophlebitist, pulmonalis emboliát is),-syncope, oedema (ideértve a perifériás, facialis oedemát is),-ecchymosisok (beleértve a haematomát és petechiákat is)
	Ritka	cerebrovascularis történés, arteriosclerosis, Raynaud betegség, livedo reticularis, telangiectasia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem gyakori	asthma és a járulékos tünetek, pleuralis effusio és tünetei, légúti congestio és inflammatio, köhögés
	Ritka	interstitialis tüdőbetegség, pneumonitis,
Emésztőrendszeri betegségek	Gyakori	nausea

Szervrendszer osztály és tünetek	Gyakoriság	Mellékhatások
	Nem gyakori	ascites, gastrointestinalis ulceratio és perforáció, gastrointestinalis traktus gyulladása (bárhol), stomatitis, dyspepsia, abdominalis distensio, oropharyngealis szárazság
	Ritka	odynophagia, hypermotilitás,
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	hepatitis (beleértve az emelkedett májenzim értékeket is)
	Nem gyakori	hepatopathia (beleértve a cirrhosist is), cholestasis, emelkedett vér bilirubinszint
	Ritka	cholelithiasis,
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	bőrkiütés
	Nem gyakori	alopecia, újonnan kialakuló vagy súlyosbodó psoriasis (beleértve a psoriasis pustulosa palmoplantarist is) és járulékos állapotok, dermatitis és ekcéma verejtékmirigy rendellenességek, bőrfekély, fényérzékenység, acne, a bőr elszíneződése, száraz bőr, köröm, körömágy betegségek,
	Ritka	bőr exfoliatio és desquamatio, hólyagosodás, a haj textúrájának megváltozása, Stevens-Johnson-szindróma **, erythema multiforme
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	izombetegségek, a vér emelkedett kreatin-foszfokináz értékei,
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	vesekárosodás, vér a vizeletben, hólyag és húgycső tünetek
	Ritka	nephropathia (beleértve a nephritist is)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	a menstruációs ciklussal és az uterus vérzéses rendellenességei (beleértve az amenorrhéát is), az emlők betegségei
	Ritka	szexuális diszfunkció
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	pyrexia, fájdalom (bárhol jelentkező), asthenia, pruritus (bárhol jelentkező), az injekció beadásának helyén fellépő reakció
	Nem gyakori	hidegrázás, influenza-szerű megbetegedés, megváltozott hőérzékelés, éjszakai veritékezés, bőrpír
	Ritka	fistula (bárhol elhelyezkedő)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nem gyakori	a vér emelkedett alkalikus-foszfátaszintje, megnyúlt alvadási idő
	Ritka	emelkedett húgysavszint a vérben
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nem gyakori	bőrsérülések, meglassult sebgyógyulás

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

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

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

Kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések

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

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

Malignitások és lymphoproliferatív megbetegedések

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

Autoimmunitás

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

Az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

Kreatin-foszfokináz emelkedés

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túladagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

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

A Cimzia nem tartalmazza a teljes antitestben normális körülmények között jelen lévő kristályosítható fragmentum (Fc) régiót, ezért *in vitro* nem fixálja a komplementet, illetve nem okoz antitestfüggő, sejtmediált citotoxicitást. Nem indukál apoptosist *in vitro* humán perifériás vérből vett monocytákban vagy lymphocytákban, továbbá nem idéz elő neutrophil degranulációt.

Klinikai hatásosság

Rheumatoid arthritis

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

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

2. táblázat A klinikai vizsgálat ismertetése

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

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

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

Panaszok és tünetek

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Radiológiai válasz

Az RA-I-ben az ízületi struktúra-károsodását az 52. héten radiológiai módszerekkel mérték és az mTSS, illetve komponenseinek változásával, az eróziós pontszámmal, továbbá az ízületi rés szűkületi (JSN) pontszámmal fejezték ki, és hasonlították össze a kiindulási értékekkel. A Cimziát kapó

betegek, a placebóval kezeltékhez képest szignifikánsan kisebb mértékű, radiológiai progressziót mutattak a 24., illetve 52. héten (lásd a 5. táblázat). A placebo csoportban a betegek 52%-ánál nem következett be radiológiai progresszió (mTSS \leq 0,0) az 52. héten, szemben a Cimzia 200 mg-ot kapó kezelési csoport 69%-os arányával.

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

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

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

Az RA-I-ben kezdetben aktív kezelésre randomizált 783 beteg közül 508 fejezte be az 52 hetes placebokontrollos kezelést és lépett be a nyílt végű kiterjesztett vizsgálatba. A strukturális károsodás progressziójának tartós gátlását igazolták a fenti betegek 449 fős alcsoportjában, akik legalább 2 évig folytatták a Cimzia-kezelést (RA-I, illetve nyílt végű kiterjesztett vizsgálat) és értékelhető adatokat szolgáltatottak a két éves periódus végén.

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

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

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

Radiológiai halmaz, lineáris extrapolációval.

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

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

Fizikai funkcióban mérhető válasz és az egészséggel kapcsolatos eredmények

Az RA-I és RA-II során a Cimzia-kezelésben részesülő betegek, a placebóval összevetve, az Egészségi Állapot Kiértékelő Kérdőív Rokkantsági Index (Health Assessment Questionnaire – Disability Index [HAQ-DI]) és a fáradtságot (kimerültséget) jelző Kimerültség Értékesítő Skála (Fatigue Assessment Scale [FAS]) alapján jelentős javulásról számoltak be a fizikai funkciók terén az első héttől kezdődően, egészen a vizsgálatok befejezéséig. A Cimziával kezelt betegek a placebohoz képest mindkét vizsgálatban szignifikánsan nagyobb mértékű javulást jeleztek az SF-36 kérdőív

Fizikai és Mentális Komponens Összesítőjében (Physical and Mental Component Summary), továbbá minden terület pontszámai alapján. A fizikai funkciókban, illetve az egészséggel kapcsolatos életminőségben (HRQoL) bekövetkezett javulások további 2 évig fennmaradtak az RA-I kiterjesztett, nyílt végű vizsgálatában. A placebo-terápiában részesülőkhöz képest a Cimziával kezelt betegek statisztikailag szignifikáns javulásról számoltak be a Munka Termelékenységének Felmérése során. A C-EARLY vizsgálatban a Cimzia+MTX-tal kezelt betegek az 52. héten a fájdalom jelentős javulásáról számoltak be az arthritises fájdalom beteg által történő értékelése (Patient Assessment of Arthritis Pain - PAAP) alapján: - 48,5 vs - 44,5 (a legkisebb négyzetek módszere szerinti átlag) ($p < 0,05$).

DoseFlex klinikai vizsgálat:

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

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

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

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

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

N/A = nem alkalmazható

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

Axiális spondyloarthritis

A Cimzia hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban (AS001) értékelték 325, legalább 18 éves olyan betegnél, aki az Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) axiális spondyloarthritisre vonatkozó besorolási feltételei szerint legalább 3 hónapja szenved felnőttkori, aktív axiális spondyloarthritisben. A teljes, axiális spondyloarthritisben szenvedő populáció alcsoportokat foglalt magában, éspedig azt, amelyben az ankylosis spondylitisnek (AS) radiológiai bizonyítéka volt, illetve azt, amelyben nem volt radiológiával igazolt axiális spondyloarthritis, [nr-axSpA]. A betegeknek a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Index (BASDAI) ≥ 4 -es értéke, a gerincfájdalomnak a 0-tól 10-ig terjedő Numerical Rating Scale (NRS) skálán mért ≥ 4 -es értéke szerint, valamint a megemelkedett CRP vagy a Mágneses Rezonancia Képkalkotással (MRI) frissen

igazolt sacroileitis alapján aktív betegségük volt. A betegek nem tolerálták vagy nem megfelelően reagáltak legalább egy NSAID-re. Összesen a betegek 16%-a részesült korábban TNF-gátló kezelésben. A betegeket a Cimzia 400 mg-os telítő dóziséval vagy placebóval kezelték a 0., 2. és 4. héten (mindkét kezelés esetében), majd kéthetenként adott 200 mg Cimziával, vagy négyhetenként adott 400 mg Cimziával, illetve placebóval folytatták a kezelést. A betegek 87,7%-a egyidejűleg NSAID-t kapott. Az elsődleges hatásossági végpont a 12. héten mért ASAS20 válaszarány volt. A vizsgálat 24 hetes kettős vak, placebokontrollos kezelési periódusát egy 24 hetes dózis-vak kezelési periódus és egy 156 hetes nyílt kezelési periódus követte. A vizsgálat maximális időtartama 204 hét volt. Az összes beteg Cimzia-kezelésben részesült mind a dózis-vak, mind a nyílt követési periódusban. Összesen 199 beteg (a randomizált betegek 61,2%-a) vett részt a vizsgálatban a 204. hétig.

Legfontosabb hatásossági eredmények

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

Hasonló eredményeket kaptak mind az ankylosis spondylitises, mind a radiológiával nem igazolt axiális spondyloarthritis alcsoportokban. A nőbetegek ASAS20 válasza statisztikailag nem különbözött szignifikánsan a placebótól a 12. heti időpontig, csak azt követően.

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

Azoknál a betegeknél, akik benntartak a vizsgálatban, az összes legfontosabb hatásossági eredmény fent említett javulása megmaradt a 204. hétig, minden bevont betegnél és az alcsoportokban is.

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

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

Paraméterek	Ankylosis spondylitis		Radiológiával nem igazolt axiális spondyloarthritis		Axiális spondyloarthritis teljes populáció	
	Placebo N = 57	Cimzia, összes adagolási típus ^(a) N = 121	Placebo N = 50	Cimzia, összes adagolási típus ^(a) N = 97	Placebo N = 107	Cimzia, összes adagolási típus ^(a) N = 218
24. hét						
BASDAI 50^(c,d)						
12. hét	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
24. hét	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

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

^(b) Az eredmények a randomizált halmazból származnak

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

^(d) Teljes elemzett halmaz

NA = Nem áll rendelkezésre

*p ≤ 0,05, Cimzia placebóval összehasonlítva

**p < 0,001, Cimzia placebóval összehasonlítva

A gerinc mozgékonyasága

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

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

Fizikai funkcióban mérhető válasz és az egészséggel kapcsolatos eredmények

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

Gyulladásátlás vizsgálata Mágneses Rezonancia Képalotással (MRI)

A gyulladás tüneteit egy 153 beteg részvételével végzett, képalotó alvizsgálatban MRI-vel állapították meg a 12. héten, és a kiindulási értékhez képest tapasztalt változást a sacroiliacalis ízületek esetében az SPARCC („Spondyloarthritis Research Consortium of Canada” - Kanadai Spondyloarthritis Kutató Konzorcium) pontszámmal, a gerincoszlop tekintetében pedig az ASspiMRI-a pontszám Berlin-módszer szerinti módosításával fejezték ki. A Cimziával kezelt betegeknek (minden adagolási csoportban) a gyulladásos tünetek szignifikáns gátlását figyelték meg a 12. héten mind a sacroiliacalis ízületek, mind a gerincoszlop esetében, a teljes axiális

spondyloarthritis populációban éppúgy, mint az ankylosis spondylitises és a radiológiával nem igazolt axiális spondyloarthritis alcsoportokban.

A vizsgálatban maradt betegek közül azoknál, akiknél mind a kiindulási, mind a 204. heti értékek rendelkezésre állnak, a gyulladásos tünetek gátlása mind a sacroiliacalis ízületekben (n = 72), mind a gerincoszlopban (n = 82) a 204. hétig nagyrészt fennmaradt a teljes axiális spondyloarthritis populációban, valamint az AS és az nr-axSpA alcsoportban egyaránt.

Arthritis psoriatica

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

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

ACR válasz

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

A PsAS001 klinikai vizsgálat legfontosabb hatásossági eredményeit az 9. táblázat mutatja be.

9. táblázat A PsAS001 klinikai vizsgálat legfontosabb hatásossági eredményei (a betegek százalékában)

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

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

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

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

*p < 0,01, Cimzia vs. placebo

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

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

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

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

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

Radiológiai válasz

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

pontértéke > 6). A vizsgálatban maradt betegeknél a radiológiai progresszió gátlása a 216. hétig fennmaradt.

Fizikai funkcióban mérhető válasz és az egészséggel kapcsolatos eredmények

Az PsAS001 klinikai vizsgálatban a Cimziával kezelt betegek az Egészségi Állapot Kiértékelő Kérdőív – Rokkantsági Index (Health Assessment Questionnaire – Disability Index [HAQ-DI]) alapján a fizikai funkció szignifikáns javulásáról, a PAAP alapján a fájdalom és a Kimerültség Értékelő Skála (Fatigue Assessment Scale - FAS) alapján a fáradtság (kimerültség) szignifikáns javulásáról számoltak be, a placebóval összehasonlítva. A Cimziával kezelt betegek az egészséggel kapcsolatos életminőség szignifikáns javulásáról számoltak be a placebóhoz képest az arthritis psoriatica QoL (PsASQoL), valamint az SF-36 kérdőív Fizikai és Mentális Komponensek (Physical and Mental Components) és az arthritis psoriaticával összefüggő munkahelyi és otthoni tevékenységek hatékonysága tekintetében, a Munka Termelékenységi Felmérés adatai szerint. Az összes fent említett eredmény fennmaradt a 216. hétig.

Immunogenitás

Rheumatoid arthritis

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

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

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

Axiális spondyloarthritis

A III. fázisú, placebokontrollos, axiális spondyloarthritis betegeken végzett vizsgálatban 4,4% volt azoknak a betegeknél a százalékos aránya, akiknél a 24. hétig legalább egyszer kimutattak Cimzia-elleni antitesteket. Az antitestképződés a gyógyszer plazmakoncentrációjának csökkenésével járt együtt.

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

Arthritis psoriatica

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

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

Valamennyi javallat esetében

Az adatok arra utalnak, hogy az ELISA-val mért, Cimziára antitestpozitívnak bizonyuló betegek százalékos aránya nagymértékben függ a vizsgálat szenzitivitásától és specificitásától. Ezen felül az antitestek jelenlétének kimutathatóságát több egyéb tényező is befolyásolhatja, mint például a minták kezelése, a mintavétel időzítése, egyidejűleg kapott gyógyszerek és az alapbetegség. Ezen okok miatt a Cimziával szemben képződött antitestek előfordulási gyakorisága nem vehető össze megfelelő módon az egyéb TNF-antagonistákra adott antitestválasz incidenciájával.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A certolizumab-pegol plazmakoncentrációk többnyire dózisarányosak voltak. A rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknek megfigyelt farmakokinetika megfelelt az egészséges egyéneknél tapasztaltnak.

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció és elimináció

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

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

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

Különleges populációk

Vesekárosodás

Nem végeztek specifikus klinikai vizsgálatokat arra vonatkozóan, hogy a vesekárosodás milyen hatással van a certolizumab-pegol vagy a PEG frakció farmakokinetikájára. Enyhe vesekárosodásban szenvedő alanyok bevonásával végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok azonban nem

mutattak ki a kreatinin clearance-re gyakorolt hatást. Az adatok nem elégségesek ahhoz, hogy közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban dózisajánlásokat lehessen megadni. A certolizumab-pegol PEG frakciójának farmakokinetikája várhatóan a vesefunkciótól függ, de ilyen irányú vizsgálatokat még nem végeztek vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Májkárosodás

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

Idős betegek (≥ 65 évesek)

Idős betegekkel nem végeztek specifikus klinikai vizsgálatokat. Nem tapasztaltak azonban korhoz köthető hatásokat abban a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek populációs farmakokinetikai analízisében, amelyben a 78 résztvevő 65 éves, vagy ennél idősebb, a legidősebb alany pedig 83 éves volt.

Nemek közötti különbségek

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

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

Fázis II és fázis III klinikai adatok alapján populációs expozíció-válasz kapcsolat volt megállapítható a certolizumab-pegol-adagolás szüneteiben mért átlagos szérumszint (C_{avg}) és a hatásosság (a definíció szerinti, ACR 20 választ adók) között. Az ACR 20 válasz maximális valószínűségének felét (EC50) produkáló tipikus C_{avg} 17 mikrogramm/ml (95% CI: 10-23 mikrogramm/ml) volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

Eloszlási vizsgálatok bebizonyították, hogy a placentán és az anyatejen keresztül csupán elhanyagolható mennyiségű TN3 PF jut a foetalis, illetve neonatalis keringésbe. Egy humán, zárt rendszerű placentalis transzfer modelltől származó adatok szerint alacsony vagy elhanyagolható az átjutás a foetalis keringésbe (lásd 4.6 pont).

Preklinikai vizsgálatokban nem mutattak ki mutagén vagy klasztogén hatásokat. Certolizumab-pegollal nem végeztek karcinogenitás vizsgálatokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-acetát
Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy milliliteres előretöltött fecskendő (I. típusú üveg) dugattyú megállítóval (brómobutil gumi), amely 200 mg certolizumab-pegol-t tartalmaz.

2 előretöltött fecskendőt és 2 alkoholos törlőt tartalmazó kiszerelés.

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

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

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. október 1.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. május 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előre töltött injekciós toll 200 mg certolizumab-pegolt tartalmaz, egy milliliterben.

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A Cimzia metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott:

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

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

Axiális spondyloarthritis

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

Ankylosis spondylitis (AS)

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

Axiális spondyloarthritis, az AS radiográfiai bizonyítéka nélkül

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

Arthritis psoriatica

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

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

A terápiás hatásokra vonatkozó részleteket illetően lásd az 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

Telítő dózis

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

Fenntartó dózis

Rheumatoid arthritis

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

Axiális spondyloarthritis

A kezdő dózis után a Cimzia javasolt fenntartó adagja axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegek számára kéthetenként adott 200 mg vagy négyhetenként adott 400 mg.

Arthritis psoriatica

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

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

Kihagyott adag

Azoknak a betegeknek, akik kihagynak egy adagot azt kell tanácsolni, hogy adják be maguknak a Cimzia következő dózist, amint eszükbe jut, majd folytassák a további adagok beinjekcióját az utasítások szerint.

Különleges populációk

Gyermekek és serdülők (< 18 évesek)

A Cimzia biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 év alatti serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idős betegek (≥ 65 évesek)

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

Vese- és májkárosodás

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

Az alkalmazás módja

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

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

4.3 Ellenjavallatok

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

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

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Infekciók

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

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

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

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

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

Tuberculosis

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

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

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

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

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

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

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

Hepatitis B vírus (HBV) reaktiváció

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

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

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

Malignitások és lymphoproliferatív rendellenességek

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

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

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

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

Bőrrákok

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

Gyermekgyógyászati malignitások

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

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

Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)

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

Pangásos szívelégtelenség

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

Haematologiai reakciók

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

Neurológiai történések

A TNF-antagonisták alkalmazása ritkán összefüggésbe hozható új demyelinizációs betegség, többek között sclerosis multiplex kialakulásával, a meglévő rendellenesség klinikai tüneteinek exacerbatiojával és/vagy a betegség radiográfias bizonyítékának megjelenésével.

Meglévő vagy nemrégiben kialakult demyelinizációs rendellenességben szenvedő betegnél a TNF-antagonista-terápia előnyeit és kockázatait alaposan mérlegelni kell a Cimzia-kezelés elkezdése előtt. Ritkán neurológiai megbetegedések eseteiről, többek között görcsrohamról, neuritisről és perifériás neuropathiáról számoltak be a Cimziával kezelt betegeknél.

Túlérzékenység

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

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

Immunszuppresszió

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

Autoimmunitás

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

Vakcinációk

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

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

Egyéb biológiai gyógyszerek (biologics) egyidejű alkalmazása

Súlyos fertőzésekről és neutropeniáról számoltak be azokban a klinikai vizsgálatokban, amelyekben anakinrát (egy interleukin-1 antagonist) vagy abataceptet (egy CD28 modulátor) és egy másik TNF-antagonistát, etanerceptet alkalmaztak együtt, ugyanakkor az önmagában alkalmazott TNF-antagonista-terápiához képest nem voltak tapasztalható további előnyök. Az egyéb

TNF-antagonisták és az abatacept- vagy anakinra-kezelések kombinációjakor tapasztalt mellékhatások jellemzői alapján hasonló toxicitás kialakulása várható az anakinra vagy abatacept, illetve más TNF-antagonista együttes alkalmazásakor. Ezért a certolizumab-pegol és anakinra vagy abatacept kombinált alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Sebészeti beavatkozás

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

Aktivált parciális thromboplastin-idej (aPTT) vizsgálat

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

Idős betegek

A klinikai vizsgálatokban, a fiatalabb egyénekhez képest egyértelműen nagyobb incidenciával fordultak elő fertőzések a 65 éves vagy idősebb alanyoknál, bár az idevonatkozó tapasztalatok korlátozottak. Körültekintés szükséges az idős betegek kezelésekor és különös figyelmet kell szentelni a fertőzések előfordulásának.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek a terhesség megelőzése érdekében megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és azt a Cimzia utolsó alkalmazását követően még legalább 5 hónapon át folytatniuk kell.

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a Cimzia tekintetében.

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

adott Cimzia befolyásolhatja az újszülöttnél a normális immunválaszt. Ezért a Cimzia alkalmazása terhesség alatt nem ajánlott.

Nem-klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a certolizumab-pegol homológ Fab-fragmensének placentán történő átjutási szintje alacsony vagy elhanyagolható (nincs Fc régiója) (lásd 5.3 pont). A korlátozott számú klinikai adat a kezelt asszonyok csecsemőinek plazmájában alacsony certolizumab-pegol szintet mutat. Következésképp ezeknél a csecsemőknél fokozott lehet a fertőzés kockázata. Olyan csecsemőknek, akik a méhen belül certolizumab-pegol hatásának voltak kitéve, élő vakcinák adása az anya terhesség alatti utolsó Cimzia kezelését követően legalább 5 hónapig nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Csupán elégtelen információ áll rendelkezésre arról, hogy a certolizumab-pegol kiválasztódik-e az emberi vagy állati anyatejbe. Mivel az immunoglobulinok kiválasztódnak az emberi anyatejbe, ezért a szoptatott gyermeket érintő kockázat nem zárható ki. A szoptatás folytatásáról/felfüggesztéséről vagy a Cimzia-kezelés folytatásáról/felfüggesztéséről való döntés meghozatalakor figyelembe kell venni, hogy a szoptatás milyen előnyöket biztosít a gyermek számára, illetve a Cimzia-kezelés milyen előnyeit élvezheti az anya.

Termékenység

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

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Rheumatoid arthritis

A Cimziát 4049, rheumatoid arthritisben szenvedő betegnél vizsgálták kontrollált, nyílt végű vizsgálatokban egészen 92 hónapon keresztül. Az 1. táblázat adatai elsősorban a kontrollált periódus alatt Cimziát kapó 2965, illetve placebót kapó 1137 betegből származó, placebokontrollos vizsgálatok eredményein alapulnak.

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

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

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

Axiális spondyloarthritis

A Cimziát 325, aktív axiális spondyloarthritisben szenvedő betegnél az AS001 klinikai vizsgálatban vizsgálták 4 éven át, amely egy 24 hetes placebokontrollos fázisból állt, amit egy 24 hetes dózis-vak periódus és egy 156 hetes nyílt kezelési periódus követett. A Cimziával kezelt, axiális spondyloarthritisben szenvedő betegek gyógyszerbiztonságossági profilja összhangban volt a rheumatoid arthritisben szenvedő betegekével és a Cimziával szerzett korábbi tapasztalatokkal.

Arthritis psoriatica

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követő esetekben legalábbis valószínűleg a Cimziához köthető mellékhatások az alábbi, 1. táblázatban kerülnek felsorolásra, gyakoriság és szervrendszer osztály szerint. A gyakorisági kategóriák a következők szerint kerülnek meghatározásra: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert gyakoriságú (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

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

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Gyakori	bakteriális fertőzések (beleértve az abscessust) vírusfertőzések (beleértve a herpes zostert, papilloma vírust, influenzát is)
	Nem gyakori	sepsis (ideértve a több szervet érintő működési elégtelenséget és a septicus sokkot is), tuberculosis (beleértve a miliaris, disszeminált és extrapulmonaris betegséget is), gombás fertőzések (beleértve az opportunista fertőzéseket is)
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Nem gyakori	vérképzőrendszeri és nyirokrendszeri rosszindulatú betegségek (beleértve a lymphomát és a leukaemiát is), szolid szerv-tumorok, nem-melanoma jellegű bőrrák, precarcinomás léziók (beleértve az orális leukoplakiát, melanocytás nevust is), benignus tumorok és ciszták (ideértve a bőr papillomát is)
	Ritka	emésztőrendszeri tumorok, melanoma
	Nem ismert	Merkel-sejtes carcinoma*

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	eosinophiliás betegségek, leukopenia (beleértve a neutropaeniát, lymphopaeniát is)
	Nem gyakori	anaemia, lymphadenopathia, thrombocytopaenia, thrombocytosis
	Ritka	pancytopaenia, splenomegalia, erythrocytosis, abnormális fehérvérsejt morfológia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	vasculitisek, lupus erythematosus, gyógyszer-túlérzékenység (beleértve az anaphylaxiás shockot is), allergiás megbetegedések, autoantitest pozitívítás
	Ritka	angioneuroticus oedema, sarcoidosis, szérumbetegség, panniculitis (beleértve az erythema nodosumot is) , a dermatomyositis tüneteinek romlása **
Endokrin betegségek és tünetek	Ritka	pajzsmirigy megbetegedések
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	elektrolit-egyensúly zavarok, dyslipidaemia, étvággal kapcsolatos rendellenességek, a testtömeg változásai
	Ritka	haemosiderosis
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	szorongás és hangulatváltozások (beleértve a társuló tüneteket is)
	Ritka	öngyilkossági kísérlet, delírium, mentális zavar
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	fejfájás (többek között migrén), érzékelési zavarok
	Nem gyakori	perifériás neuropathiák, szédülés, tremor
	Ritka	görcsroham, agyideggyulladás, koordináció- vagy egyensúlyzavar
	Nem ismert	sclerosis multiplex*, Guillain-Barré szindróma*
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	látászavarok (beleértve a látásromlást is),-szem- és szemhéj fájdalom, könnyelválasztási rendellenességek
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	tinnitus, vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	cardiomyopathiák (többek között szívelégtelenség), ischaemias coronariabetegségek, arrythmiák (beleértve a pitvarfibrillációt is), palpitatiók
	Ritka	pericarditis, atrioventricularis blokk
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	hypertensio
	Nem gyakori	haemorrhagia vagy vérzés (bárhonnan eredő) hypercoagulatio (beleértve a thrombophlebitist, pulmonalis emboliát is),-syncope, oedema (ideértve a perifériás, facialis oedemát is),-ecchymosisok (beleértve a haematomát és petechiákat is)
	Ritka	cerebrovascularis történés, arteriosclerosis, Raynaud betegség, livedo reticularis, telangiectasia

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Mellékhatások
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem gyakori	asthma és a járulékos tünetek, pleuralis effusio és tünetei, légúti congestio és inflammatio, köhögés
	Ritka	interstitialis tüdőbetegség, pneumonitis,
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	nausea
	Nem gyakori	ascites, gastrointestinalis ulceratio és perforáció, gastrointestinalis traktus gyulladása (bárhol), stomatitis, dyspepsia, abdominalis distensio, oropharyngealis szárazság
	Ritka	odynophagia, hypermotilitás,
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	hepatitis (beleértve az emelkedett májenzim értékeket is)
	Nem gyakori	hepatopathia (beleértve a cirrhosist is), cholestasis, emelkedett vér bilirubinszint
	Ritka	cholelithiasis,
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	bőrkiütés
	Nem gyakori	alopecia, újonnan kialakuló vagy súlyosbodó psoriasis (beleértve a psoriasis pustulosa palmoplantarist is) és járulékos állapotok, dermatitis és ekcéma verejtékmirigy rendellenességek, bőrfekély, fényérzékenység, acne, a bőr elszíneződése, száraz bőr, köröm, körömágy betegségek,
	Ritka	bőr exfoliatio és desquamatio, hólyagosodás, a haj textúrájának megváltozása, Stevens-Johnson-szindróma **, erythema multiforme
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	izombetegségek, a vér emelkedett kreatin-foszfokináz értékei,
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	vesekárosodás, vér a vizeletben, hólyag és húgycső tünetek
	Ritka	nephropathia (beleértve a nephritist is)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	a menstruációs ciklussal és az uterus vérzéses rendellenességei (beleértve az amenorrhéát is), az emlők betegségei
	Ritka	szexuális diszfunkció
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	pyrexia, fájdalom (bárhol jelentkező), asthenia, pruritus (bárhol jelentkező), az injekció beadásának helyén fellépő reakció
	Nem gyakori	hidegrázás, influenza-szerű megbetegedés, megváltozott hőérzékelés, éjszakai veritékezés, bőrpír
	Ritka	fistula (bárhol elhelyezkedő)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nem gyakori	a vér emelkedett alkalikus-foszfátaszintje, megnyúlt alvadási idő
	Ritka	emelkedett húgysavszint a vérben
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nem gyakori	bőrsérülések, meglassult sebgyógyulás

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

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

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

Kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések

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

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

Malignitások és lymphoproliferatív megbetegedések

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

Autoimmunitás

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

Az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

Kreatin-foszfokináz emelkedés

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen

kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

A Cimzia kimutatottan dózisfüggő módon semlegesíti a membránhoz kötött, oldható humán TNF-alfa-t. Monocyta és Cimzia együttes inkubációja a lipopoliszacharid (LPS)-indukálta TNF-alfa- és IL-1-béta- termelés dózisfüggő gátlását eredményezte humán monocytákban.

A Cimzia nem tartalmazza a teljes antitestben normális körülmények között jelen lévő kristályosítható fragmentum (Fc) régiót, ezért *in vitro* nem fixálja a komplementet, illetve nem okoz antitestfüggő, sejtmediált citotoxicitást. Nem indukál apoptosist *in vitro* humán perifériás vérből vett monocytákban vagy lymphocytákban, továbbá nem idéz elő neutrophil degranulációt.

Klinikai hatásosság

Rheumatoid arthritis

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

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

adagot a vizsgálat során végig fenntartották (a MTX átlagos dózisa a 8. hét után a placebo esetében 22,3 mg, a Cimzia-csoportban pedig 21,2 mg volt).

2. táblázat A klinikai vizsgálat ismertetése

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

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

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

Panaszok és tünetek

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Radiológiai válasz

Az RA-I-ben az ízületi struktúra-károsodását az 52. héten radiológiai módszerekkel mérték és az mTSS, illetve komponenseinek változásával, az eróziós pontszámmal, továbbá az ízületi rés szűkületi (JSN) pontszámmal fejezték ki, és hasonlították össze a kiindulási értékekkel. A Cimziát kapó

betegek, a placebóval kezeltékhez képest szignifikánsan kisebb mértékű, radiológiai progressziót mutattak a 24., illetve 52. héten (lásd a 5. táblázat). A placebo csoportban a betegek 52%-ánál nem következett be radiológiai progresszió (mTSS \leq 0,0) az 52. héten, szemben a Cimzia 200 mg-ot kapó kezelési csoport 69%-os arányával.

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

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

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

Az RA-I-ben kezdetben aktív kezelésre randomizált 783 beteg közül 508 fejezte be az 52 hetes placebokontrollos kezelést és lépett be a nyílt végű kiterjesztett vizsgálatba. A strukturális károsodás progressziójának tartós gátlását igazolták a fenti betegek 449 fős alcsoportjában, akik legalább 2 évig folytatták a Cimzia-kezelést (RA-I, illetve nyílt végű kiterjesztett vizsgálat) és értékelhető adatokat szolgáltatottak a két éves periódus végén.

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

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

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

Radiológiai halmaz, lineáris extrapolációval.

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

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

Fizikai funkcióban mérhető válasz és az egészséggel kapcsolatos eredmények

Az RA-I és RA-II során a Cimzia-kezelésben részesülő betegek, a placebóval összevetve, az Egészségi Állapot Kiértékelő Kérdőív Rokkantsági Index (Health Assessment Questionnaire – Disability Index [HAQ-DI]) és a fáradtságot (kimerültséget) jelző Kimerültség Értékesítő Skála (Fatigue Assessment Scale [FAS]) alapján jelentős javulásról számoltak be a fizikai funkciók terén az első héttől kezdődően, egészen a vizsgálatok befejezéséig. A Cimziával kezelt betegek a placebohoz képest mindkét vizsgálatban szignifikánsan nagyobb mértékű javulást jeleztek az SF-36 kérdőív

Fizikai és Mentális Komponens Összesítőjében (Physical and Mental Component Summary), továbbá minden terület pontszámai alapján. A fizikai funkciókban, illetve az egészséggel kapcsolatos életminőségben (HRQoL) bekövetkezett javulások további 2 évig fennmaradtak az RA-I kiterjesztett, nyílt végű vizsgálatában. A placebo-terápiában részesülőkhöz képest a Cimziával kezelt betegek statisztikailag szignifikáns javulásról számoltak be a Munka Termelékenységének Felmérése során. A C-EARLY vizsgálatban a Cimzia+MTX-tal kezelt betegek az 52. héten a fájdalom jelentős javulásáról számoltak be az arthritises fájdalom beteg által történő értékelése (Patient Assessment of Arthritis Pain - PAAP) alapján: - 48,5 vs - 44,5 (a legkisebb négyzetek módszere szerinti átlag) ($p < 0,05$).

DoseFlex klinikai vizsgálat:

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

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

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

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

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

N/A = nem alkalmazható

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

Axiális spondyloarthritis

A Cimzia hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban (AS001) értékelték 325, legalább 18 éves olyan betegnél, aki az Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) axiális spondyloarthritisre vonatkozó besorolási feltételei szerint legalább 3 hónapja szenved felnőttkori, aktív axiális spondyloarthritisben. A teljes, axiális spondyloarthritisben szenvedő populáció al csoportokat foglalt magában, és peddig azt, amelyben az ankylosis spondylitisnek (AS) radiológiai bizonyítéka volt, illetve azt, amelyben nem volt radiológiával igazolt axiális spondyloarthritis, [nr-axSpA]. A betegeknek a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Index (BASDAI) ≥ 4 -es értéke, a gerincfájdalomnak a 0-tól 10-ig terjedő Numerical Rating Scale (NRS) skálán mért ≥ 4 -es értéke szerint, valamint a megemelkedett CRP vagy a Mágneses Rezonancia Képkalkotással (MRI) frissen

igazolt sacroileitis alapján aktív betegségük volt. A betegek nem tolerálták vagy nem megfelelően reagáltak legalább egy NSAID-re. Összesen a betegek 16%-a részesült korábban TNF-gátló kezelésben. A betegeket a Cimzia 400 mg-os telítő dóziséval vagy placebóval kezelték a 0., 2. és 4. héten (mindkét kezelés esetében), majd kéthetenként adott 200 mg Cimziával, vagy négyhetenként adott 400 mg Cimziával, illetve placebóval folytatták a kezelést. A betegek 87,7%-a egyidejűleg NSAID-t kapott. Az elsődleges hatásossági végpont a 12. héten mért ASAS20 válaszarány volt. A vizsgálat 24 hetes kettős vak, placebokontrollos kezelési periódusát egy 24 hetes dózis-vak kezelési periódus és egy 156 hetes nyílt kezelési periódus követte. A vizsgálat maximális időtartama 204 hét volt. Az összes beteg Cimzia-kezelésben részesült mind a dózis-vak, mind a nyílt követési periódusban. Összesen 199 beteg (a randomizált betegek 61,2%-a) vett részt a vizsgálatban a 204. hétig.

Legfontosabb hatásossági eredmények

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

Hasonló eredményeket kaptak mind az ankylosisus spondylitises, mind a radiológiával nem igazolt axiális spondyloarthritiszes alcsoportokban. A nőbetegek ASAS20 válasza statisztikailag nem különbözött szignifikánsan a placebótól a 12. heti időpontig, csak azt követően.

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

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

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

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

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

^(b) Az eredmények a randomizált halmazból származnak

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

^(d) Teljes elemzett halmaz

NA = Nem áll rendelkezésre

*p ≤ 0,05, Cimzia placebóval összehasonlítva

**p < 0,001, Cimzia placebóval összehasonlítva

A gerinc mozgékonyasága

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

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

Fizikai funkcióban mérhető válasz és az egészséggel kapcsolatos eredmények

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

otthoni tevékenységek hatékonysága tekintetében, a Munka Termelékenységi Felmérés adatai szerint. Ezek a javulások a 48. hétig fennmaradtak. Azoknál a betegeknel, akik bennmaradtak a vizsgálatban, az összes fent említett eredmény javulása nagyrészt megmaradt a 204. hétig.

Gyulladásgátlás vizsgálata Mágneses Rezonancia Képzéssel (MRI)

A gyulladás tüneteit egy 153 beteg részvételével végzett, képalkotó alvizsgálatban MRI-vel állapították meg a 12. héten, és a kiindulási értékhez képest tapasztalt változást a sacroiliacalis ízületek esetében az SPARCC („Spondyloarthritis Research Consortium of Canada” – Kanadai Spondyloarthritis Kutató Konzorcium) pontszámmal, a gerincoszlop tekintetében pedig az ASspiMRI-a pontszám Berlin-módszer szerinti módosításával fejezték ki. A Cimziával kezelt betegeknel (minden adagolási csoportban) a gyulladásos tünetek szignifikáns gátlását figyelték meg a 12. héten mind a sacroiliacalis ízületek, mind a gerincoszlop esetében, a teljes axiális spondyloarthritis populációban éppúgy, mint az ankylosis spondylitis és a radiológiával nem igazolt axiális spondyloarthritis alcsoportokban.

A vizsgálatban maradt betegek közül azoknál, akiknél mind a kiindulási, mind a 204. heti értékek rendelkezésre állnak a gyulladásos tünetek gátlása mind a sacroiliacalis ízületekben ($n = 72$), mind a gerincoszlopban ($n = 82$) a 204. hétig nagyrészt fennmaradt a teljes axiális spondyloarthritis populációban, valamint az AS és az nr-axSpA alcsoportban egyaránt.

Arthritis psoriatica

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

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

ACR válasz

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

A PsAS001 klinikai vizsgálat legfontosabb hatásossági eredményeit az 9. táblázat mutatja be.

9. táblázat A PsAS001 klinikai vizsgálat legfontosabb hatásossági eredményei (a betegek százalékában)

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

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

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

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

*p < 0,01, Cimzia vs. placebo

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

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

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

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

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

Radiológiai válasz

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

pontértéke > 6). A vizsgálatban maradt betegeknél a radiológiai progresszió gátlása a 216. hétig fennmaradt.

Fizikai funkcióban mérhető válasz és az egészséggel kapcsolatos eredmények

Az PsAS001 klinikai vizsgálatban a Cimziával kezelt betegek az Egészségi Állapot Kiértékelő Kérdőív – Rokkantsági Index (Health Assessment Questionnaire – Disability Index [HAQ-DI]) alapján a fizikai funkció szignifikáns javulásáról, a PAAP alapján a fájdalom és a Kimerültség Értékelő Skála (Fatigue Assessment Scale - FAS) alapján a fáradtság (kimerültség) szignifikáns javulásáról számoltak be, a placebóval összehasonlítva. A Cimziával kezelt betegek az egészséggel kapcsolatos életminőség szignifikáns javulásáról számoltak be a placebóhoz képest az arthritis psoriatica QoL (PsASQoL), valamint az SF-36 kérdőív Fizikai és Mentális Komponensek (Physical and Mental Components) és az arthritis psoriaticával összefüggő munkahelyi és otthoni tevékenységek hatékonysága tekintetében, a Munka Termelékenységi Felmérés adatai szerint. Az összes fent említett eredmény fennmaradt a 216. hétig.

Immunogenitás

Rheumatoid arthritis

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

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

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

Axiális spondyloarthritis

A III. fázisú, placebokontrollos, axiális spondyloarthritis betegeken végzett vizsgálatban 4,4% volt azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akiknél a 24. hétig legalább egyszer kimutattak Cimzia-elleni antitesteket. Az antitestképződés a gyógyszer plazmakoncentrációjának csökkenésével járt együtt.

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

Arthritis psoriatica

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

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

Valamennyi javallat esetében

Az adatok arra utalnak, hogy az ELISA-val mért, Cimziára antitestpozitívna bizonyuló betegek százalékos aránya nagymértékben függ a vizsgálat szenzitivitásától és specificitásától. Ezen felül az antitestek jelenlétének kimutathatóságát több egyéb tényező is befolyásolhatja, mint például a minták kezelése, a mintavétel időzítése, egyidejűleg kapott gyógyszerek és az alapbetegség. Ezen okok miatt a Cimziával szemben képződött antitestek előfordulási gyakorisága nem vethető össze megfelelő módon az egyéb TNF-antagonistákra adott antitestválasz incidenciájával.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A certolizumab-pegol plazmakoncentrációk többnyire dózisarányosak voltak. A rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknek megfigyelt farmakokinetika megfelelt az egészséges egyéneknél tapasztaltnak.

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció és elimináció

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

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

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

Különleges populációk

Vesekárosodás

Nem végeztek specifikus klinikai vizsgálatokat arra vonatkozóan, hogy a vesekárosodás milyen hatással van a certolizumab-pegol vagy a PEG frakció farmakokinetikájára. Enyhe vesekárosodásban szenvedő alanyok bevonásával végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok azonban nem

mutattak ki a kreatinin clearance-re gyakorolt hatást. Az adatok nem elégségesek ahhoz, hogy közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban dózisajánlásokat lehessen megadni. A certolizumab-pegol PEG frakciójának farmakokinetikája várhatóan a vesefunkciótól függ, de ilyen irányú vizsgálatokat még nem végeztek vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Májkárosodás

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

Idős betegek (≥ 65 évesek)

Idős betegekkel nem végeztek specifikus klinikai vizsgálatokat. Nem tapasztaltak azonban korhoz köthető hatásokat abban a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek populációs farmakokinetikai analízisében, amelyben a 78 résztvevő 65 éves, vagy ennél idősebb, a legidősebb alany pedig 83 éves volt.

Nemek közötti különbségek

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

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

Fázis II és fázis III klinikai adatok alapján populációs expozíció-válasz kapcsolat volt megállapítható a certolizumab-pegol-adagolás szüneteiben mért átlagos szérumszint (C_{avg}) és a hatásosság (a definíció szerinti, ACR 20 választ adók) között. Az ACR 20 válasz maximális valószínűségének felét (EC50) produkáló tipikus C_{avg} 17 mikrogramm/ml (95% CI: 10-23 mikrogramm/ml) volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

Eloszlási vizsgálatok bebizonyították, hogy a placentán és az anyatejen keresztül csupán elhanyagolható mennyiségű TN3 PF jut a foetalis, illetve neonatalis keringésbe. Egy humán, zárt rendszerű placentalis transzfer modelltől származó adatok szerint alacsony vagy elhanyagolható az átjutás a foetalis keringésbe (lásd 4.6 pont).

Preklinikai vizsgálatokban nem mutattak ki mutagén vagy klasztogén hatásokat. Certolizumab-pegollal nem végeztek karcinogenitás vizsgálatokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-acetát
Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy dugattyú megállítóval (brómobutil gumi) ellátott előretöltött fecskendőt (I. típusú üveg) tartalmazó egy milliliteres előretöltött injekciós toll (AutoClicks), amely 200 mg certolizumab-pegolt tartalmaz.

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

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

Az előretöltött injekciós tollban lévő Cimzia előkészítésére és beadására vonatkozó teljes körű utasítások a betegtájékoztatóban találhatók.
Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való.
Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/005

EU/1/09/544/006

EU/1/09/544/007

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

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

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cimzia 200 mg oldatos injekció dózisadagoló patronban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előre töltött dózisadagoló patron 200 mg certolizumab-pegolt tartalmaz, egy milliliterben.

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A Cimzia metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott:

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

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

Axiális spondyloarthritis

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

Ankylosis spondylitis (AS)

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

Axiális spondyloarthritis, az AS radiográfiai bizonyítéka nélkül

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

Arthritis psoriatica

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

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

A terápiás hatásokra vonatkozó részleteket illetően lásd az 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

Telítő dózis

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

Fenntartó dózis

Rheumatoid arthritis

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

Axiális spondyloarthritis

A kezdő dózis után a Cimzia javasolt fenntartó adagja axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegek számára kéthetenként adott 200 mg vagy négyhetenként adott 400 mg.

Arthritis psoriatica

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

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

Kihagyott adag

Azoknak a betegeknek, akik kihagynak egy adagot azt kell tanácsolni, hogy adják be maguknak a Cimzia következő dózist, amint eszükbe jut, majd folytassák a további adagok beinjekcióját az utasítások szerint.

Különleges populációk

Gyermekek és serdülők (< 18 évesek)

A Cimzia biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 év alatti serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idős betegek (≥ 65 évesek)

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

Vese- és májkárosodás

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

Az alkalmazás módja

A dózisadagoló patron teljes tartalma (1 ml) kizárólag szubkután injekcióként adható be az „ava” nevezetű elektromechanikus injekciós eszköz használatával. Az injekció beadására alkalmas helyek többek között a comb vagy a hasi tájék.

A Cimzia oldatos injekció dózisadagoló patronban az „ava” nevezetű elektromechanikus injekciós eszköz segítségével történő egyszeri használatra készült. Az injekciózás technikájának elsajátítását célzó megfelelő képzést követően a beteg saját magának is beadhatja a készítményt az egyszer használatos dózisadagoló patron tartalmazó, „ava” nevezetű elektromechanikus injekciós eszköz segítségével, ha a kezelőorvos ezt megfelelőnek találja, és ehhez szükség szerint orvosi felügyeletet biztosít. A kezelőorvosnak meg kell beszélnie a beteggel, hogy melyik injekciós kiszerezés alkalmazása a legmegfelelőbb.

A beadás során követni kell a betegtájékoztató végén lévő használati útmutatóban és az „ava” nevezetű elektromechanikus injekciós eszköz felhasználói kézikönyvében szereplő útmutatásokat.

4.3 Ellenjavallatok

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

Aktív tuberculosis, illetve egyéb súlyos infekciók, pl. sepsis vagy oportunisták fertőzések (lásd 4.4 pont).

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Infekciók

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

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

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

Az alapbetegség és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek miatt a rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél nem feltétlenül jelennek meg a fertőzés olyan tipikus tünetei, mint pl. a láz. Ezért bármilyen fertőzés korai jeleinek, főként a súlyos infekciók atípusos klinikai manifesztációinak

felismerése kritikus fontosságú annak érdekében, hogy a lehető leghamarabb fel lehessen állítani a diagnózist és el lehessen kezdeni a megfelelő terápiát.

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

Tuberculosis

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

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

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

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

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

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

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

Hepatitis B vírus (HBV) reaktiváció

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

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

A Cimzia-kezelést igénylő, hepatitis B vírust hordozó betegeknél a kezelés alatt, valamint a kezelés befejezése után több hónapig gondosan figyelni kell az aktív hepatitis B vírusfertőzés okozta panaszok és tünetek megjelenésére. Nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok a HBV-hordozó betegeknél a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából a TNF-antagonista kezeléssel egyidejűleg alkalmazott

antivirális terápiájával kapcsolatban. A HBV reaktiválódása esetén a betegeknek a Cimzia-kezelést meg kell szakítani, és a hatékony antivirális terápia mellett megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Malignitások és lymphoproliferatív rendellenességek

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

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

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

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

Bőrrákok

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

Gyermekgyógyászati malignitások

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

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

Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)

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

Pangásos szívelégtelenség

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

Haematologiai reakciók

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

Neurológiai történések

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

Túlérzékenység

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

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

Immunszuppresszió

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

Autoimmunitás

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

Vakcinációk

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

Egy rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végzett, placebokontrollos klinikai vizsgálatban hasonló antitest válaszreakciót figyelték meg a Cimziával, illetve a placebóval kezelt csoportok

esetében, amikor a Cimziával egyidejűleg pneumococcus poliszacharid vakcinát és influenza vakcinát alkalmaztak. Azoknál a betegeknél, akik Cimziát és egyidejűleg metotrexátot kaptak, kisebb volt a humorális válasz, mint azoknál, akiket csak Cimziával kezeltek. Ennek klinikai jelentősége nem ismert.

Egyéb biológiai gyógyszerek (biologics) egyidejű alkalmazása

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

Sebészeti beavatkozás

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

Aktivált parciális thromboplastin-idő (aPTT) vizsgálat

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

Idős betegek

A klinikai vizsgálatokban, a fiatalabb egyénekhez képest egyértelműen nagyobb incidenciával fordultak elő fertőzések a 65 éves vagy idősebb alanyoknál, bár az idevonatkozó tapasztalatok korlátozottak. Körültekintés szükséges az idős betegek kezelésekor és különös figyelmet kell szentelni a fertőzések előfordulásának.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek a terhesség megelőzése érdekében megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és azt a Cimzia utolsó alkalmazását követően még legalább 5 hónapon át folytatniuk kell.

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a Cimzia tekintetében.

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

Nem-klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a certolizumab-pegol homológ Fab-fragmensének placentán történő átjutási szintje alacsony vagy elhanyagolható (nincs Fc régiója) (lásd 5.3 pont). A korlátozott számú klinikai adat a kezelt asszonyok csecsemőinek plazmájában alacsony certolizumab-pegol szintet mutat. Következésképp ezeknél a csecsemőknél fokozott lehet a fertőzés kockázata. Olyan csecsemőknek, akik a méhen belül certolizumab-pegol hatásának voltak kitéve, élő vakcinák adása az anya terhesség alatti utolsó Cimzia kezelését követően legalább 5 hónapig nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Csupán elégtelen információ áll rendelkezésre arról, hogy a certolizumab-pegol kiválasztódik-e az emberi vagy állati anyatejbe. Mivel az immunoglobulinok kiválasztódnak az emberi anyatejbe, ezért a szoptatott gyermeket érintő kockázat nem zárható ki. A szoptatás folytatásáról/felfüggesztéséről vagy a Cimzia-kezelés folytatásáról/felfüggesztéséről való döntés meghozatalakor figyelembe kell venni, hogy a szoptatás milyen előnyöket biztosít a gyermek számára, illetve a Cimzia-kezelés milyen előnyeit élvezheti az anya.

Termékenység

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

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Rheumatoid arthritis

A Cimziát 4049, rheumatoid arthritisben szenvedő betegnél vizsgálták kontrollált, nyílt végű vizsgálatokban egészen 92 hónapon keresztül. Az 1. táblázat adatai elsősorban a kontrollált periódus

alatt Cimziát kapó 2965, illetve placebót kapó 1137 betegből származó, placebokontrollos vizsgálatok eredményein alapulnak.

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

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

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

Axiális spondyloarthritis

A Cimziát 325, aktív axiális spondyloarthritisben szenvedő betegnél az AS001 klinikai vizsgálatban vizsgálták 4 éven át, amely egy 24 hetes placebokontrollos fázisból állt, amit egy 24 hetes dózis-vak periódus és egy 156 hetes nyílt kezelési periódus követett. A Cimziával kezelt, axiális spondyloarthritisben szenvedő betegek gyógyszerbiztonságossági profilja összhangban volt a rheumatoid arthritisben szenvedő betegekével és a Cimziával szerzett korábbi tapasztalatokkal.

Arthritis psoriatica

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követő esetekben legalábbis valószínűleg a Cimziához köthető mellékhatások az alábbi, 1. táblázatban kerülnek felsorolásra, gyakoriság és szervrendszer osztály szerint. A gyakorisági kategóriák a következők szerint kerülnek meghatározásra: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert gyakoriságú (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

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

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Gyakori	bakteriális fertőzések (beleértve az abscessust) vírusfertőzések (beleértve a herpes zostert, papilloma vírust, influenzát is)
	Nem gyakori	sepsis (ideértve a több szervet érintő működési elégtelenséget és a septicus sokkot is), tuberculosis (beleértve a miliaris, disszeminált és extrapulmonaris betegséget is), gombás fertőzések (beleértve az opportunistá fertőzéseket is)

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Mellékhatások
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Nem gyakori	vérképzőrendszeri és nyirokrendszeri rosszindulatú betegségek (beleértve a lymphomát és a leukaemiát is), szolid szerv-tumороk, nem-melanoma jellegű bőrrák, precarcinomás léziók (beleértve az orális leukoplakiát, melanocytás nevust is), benignus tumorok és ciszták (ideértve a bőr papillomát is)
	Ritka	emésztőrendszeri tumorok, melanoma
	Nem ismert	Merkel-sejtes carcinoma*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	eosinophiliás betegségek, leukopenia (beleértve a neutropaeniát, lymphopaeniát is)
	Nem gyakori	anaemia, lymphadenopathia, thrombocytopaenia, thrombocytosis
	Ritka	pancytopaenia, splenomegalia, erythrocytosis, abnormális fehérvérsejt morfológia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	vasculitisek, lupus erythematosus, gyógyszer-túlérzékenység (beleértve az anaphylaxiás shockot is), allergiás megbetegedések, autoantitest pozitívitás
	Ritka	angioneuroticus oedema, sarcoidosis, szérumbetegség, panniculitis (beleértve az erythema nodosumot is), a dermatomyositis tüneteinek romlása **
Endokrin betegségek és tünetek	Ritka	pajzsmirigy megbetegedések
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	elektrolit-egyensúly zavarok, dyslipidaemia, étvágytalanság kapcsolatos rendellenességek, a testtömeg változásai
	Ritka	haemosiderosis
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	szorongás és hangulatváltozások (beleértve a társuló tüneteket is)
	Ritka	öngyilkossági kísérlet, delírium, mentális zavar
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	fejfájás (többek között migrén), érzékelési zavarok
	Nem gyakori	perifériás neuropathiák, szédülés, tremor
	Ritka	görcsroham, agyideggyulladás, koordináció- vagy egyensúlyzavar
	Nem ismert	sclerosis multiplex*, Guillain-Barré szindróma*
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	látászavarok (beleértve a látásromlást is),-szem- és szemhéj fájdalom, könnyelválasztási rendellenességek
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	tinnitus, vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	cardiomyopathiák (többek között szívelgtelenség), ischaemias coronariabetegségek, arrythmiák (beleértve a pitvarfibrillációt is), palpitatiók
	Ritka	pericarditis, atrioventricularis blokk
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	hypertensio

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Mellékhatások
	Nem gyakori	haemorrhagia vagy vérzés (bárhonnan eredő) hypercoagulatio (beleértve a thrombophlebitist, pulmonalis emboliát is),-syncope, oedema (ideértve a perifériás, facialis oedemát is),-ecchymosisok (beleértve a haematomát és petechiákat is)
	Ritka	cerebrovascularis történés, arteriosclerosis, Raynaud betegség, livedo reticularis, telangiectasia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem gyakori	asthma és a járulékos tünetek, pleuralis effusio és tünetei, légúti congestio és inflammatio, köhögés
	Ritka	interstitialis tüdőbetegség, pneumonitis,
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	nausea
	Nem gyakori	ascites, gastrointestinalis ulceratio és perforáció, gastrointestinalis traktus gyulladása (bárhol), stomatitis, dyspepsia, abdominalis distensio, oropharyngealis szárazság
	Ritka	odynophagia, hypermotilitás,
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	hepatitis (beleértve az emelkedett májenzim értékeket is)
	Nem gyakori	hepatopathia (beleértve a cirrhosist is), cholestasis, emelkedett vér bilirubinszint
	Ritka	cholelithiasis,
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	bőrkiütés
	Nem gyakori	alopecia, újonnan kialakuló vagy súlyosbodó psoriasis (beleértve a psoriasis pustulosa palmoplantarist is) és járulékos állapotok, dermatitis és ekcéma verejtékmirigy rendellenességek, bőrfekély, fényérzékenység, acne, a bőr elszíneződése, száraz bőr, köröm, körömágy betegségek,
	Ritka	bőr exfoliatio és desquamatio, hólyagosodás, a haj textúrájának megváltozása, Stevens-Johnson-szindróma **, erythema multiforme
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	izombetegségek, a vér emelkedett kreatin-foszfokináz értékei,
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	vesekárosodás, vér a vizeletben, hólyag és húgycső tünetek
	Ritka	nephropathia (beleértve a nephritist is)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	a menstruációs ciklussal és az uterus vérzéses rendellenességei (beleértve az amenorrhéát is), az emlők betegségei
	Ritka	szexuális diszfunkció
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	pyrexia, fájdalom (bárhol jelentkező), asthenia, pruritus (bárhol jelentkező), az injekció beadásának helyén fellépő reakció
	Nem gyakori	hidegrázás, influenza-szerű megbetegedés, megváltozott hőérzékelés, éjszakai veritékezés, bőrpír
	Ritka	fistula (bárhol elhelyezkedő)

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Mellékhatások
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nem gyakori	a vér emelkedett alkalikus-foszfataszintje, megnyúlt alvadási idő
	Ritka	emelkedett húgysavszint a vérben
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nem gyakori	bőrsérülések, meglassult sebgyógyulás

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

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

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

Kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések

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

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

Malignitások és lymphoproliferatív megbetegedések

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

Autoimmunitás

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

Az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

Kreatin-foszfokináz emelkedés

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túladagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

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

A Cimzia nem tartalmazza a teljes antitestben normális körülmények között jelen lévő kristályosítható fragmentum (Fc) régiót, ezért *in vitro* nem fixálja a komplementet, illetve nem okoz antitestfüggő, sejtmediált citotoxicitást. Nem indukál apoptosist *in vitro* humán perifériás vérből vett monocytákban vagy lymphocytákban, továbbá nem idéz elő neutrophil degranulációt.

Klinikai hatásosság

Rheumatoid arthritis

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

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

2. táblázat A klinikai vizsgálat ismertetése

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

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

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

Panaszok és tünetek

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Radiológiai válasz

Az RA-I-ben az ízületi struktúra-károsodását az 52. héten radiológiai módszerekkel mérték és az mTSS, illetve komponenseinek változásával, az eróziós pontszámmal, továbbá az ízületi rés szűkületi (JSN) pontszámmal fejezték ki, és hasonlították össze a kiindulási értékekkel. A Cimziát kapó

betegek, a placebóval kezeltékhez képest szignifikánsan kisebb mértékű, radiológiai progressziót mutattak a 24., illetve 52. héten (lásd a 5. táblázat). A placebo csoportban a betegek 52%-ánál nem következett be radiológiai progresszió (mTSS \leq 0,0) az 52. héten, szemben a Cimzia 200 mg-ot kapó kezelési csoport 69%-os arányával.

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

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

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

Az RA-I-ben kezdetben aktív kezelésre randomizált 783 beteg közül 508 fejezte be az 52 hetes placebokontrollos kezelést és lépett be a nyílt végű kiterjesztett vizsgálatba. A strukturális károsodás progressziójának tartós gátlását igazolták a fenti betegek 449 fős alcsoportjában, akik legalább 2 évig folytatták a Cimzia-kezelést (RA-I, illetve nyílt végű kiterjesztett vizsgálat) és értékelhető adatokat szolgáltatottak a két éves periódus végén.

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

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

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

Radiológiai halmaz, lineáris extrapolációval.

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

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

Fizikai funkcióban mérhető válasz és az egészséggel kapcsolatos eredmények

Az RA-I és RA-II során a Cimzia-kezelésben részesülő betegek, a placebóval összevetve, az Egészségi Állapot Kiértékelő Kérdőív Rokkantsági Index (Health Assessment Questionnaire – Disability Index [HAQ-DI]) és a fáradtságot (kimerültséget) jelző Kimerültség Értékesítő Skála (Fatigue Assessment Scale [FAS]) alapján jelentős javulásról számoltak be a fizikai funkciók terén az első héttől kezdődően, egészen a vizsgálatok befejezéséig. A Cimziával kezelt betegek a placebohoz képest mindkét vizsgálatban szignifikánsan nagyobb mértékű javulást jeleztek az SF-36 kérdőív

Fizikai és Mentális Komponens Összesítőjében (Physical and Mental Component Summary), továbbá minden terület pontszámai alapján. A fizikai funkciókban, illetve az egészséggel kapcsolatos életminőségben (HRQoL) bekövetkezett javulások további 2 évig fennmaradtak az RA-I kiterjesztett, nyílt végű vizsgálatában. A placebo-terápiában részesülőkhöz képest a Cimziával kezelt betegek statisztikailag szignifikáns javulásról számoltak be a Munka Termelékenységének Felmérése során. A C-EARLY vizsgálatban a Cimzia+MTX-tal kezelt betegek az 52. héten a fájdalom jelentős javulásáról számoltak be az arthritises fájdalom beteg által történő értékelése (Patient Assessment of Arthritis Pain - PAAP) alapján: - 48,5 vs - 44,5 (a legkisebb négyzetek módszere szerinti átlag) ($p < 0,05$).

DoseFlex klinikai vizsgálat:

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

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

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

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

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

N/A = nem alkalmazható

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

Axiális spondyloarthritis

A Cimzia hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban (AS001) értékelték 325, legalább 18 éves olyan betegnél, aki az Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) axiális spondyloarthritisre vonatkozó besorolási feltételei szerint legalább 3 hónapja szenved felnőttkori, aktív axiális spondyloarthritisben. A teljes, axiális spondyloarthritisben szenvedő populáció al csoportokat foglalt magában, és pedíg azt, amelyben az ankylosis spondylitisnek (AS) radiológiai bizonyítéka volt, illetve azt, amelyben nem volt radiológiai igazolt axiális spondyloarthritis, [nr-axSpA]. A betegeknek a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Index (BASDAI) ≥ 4 -es értéke, a gerincfájdalomnak a 0-tól 10-ig terjedő Numerical Rating Scale (NRS) skálán mért ≥ 4 -es értéke szerint, valamint a megemelkedett CRP vagy a Mágneses Rezonancia Képképzéssel (MRI) frissen

igazolt sacroileitis alapján aktív betegségük volt. A betegek nem tolerálták vagy nem megfelelően reagáltak legalább egy NSAID-re. Összesen a betegek 16%-a részesült korábban TNF-gátló kezelésben. A betegeket a Cimzia 400 mg-os telítő dóziséval vagy placebóval kezelték a 0., 2. és 4. héten (mindkét kezelés esetében), majd kéthetenként adott 200 mg Cimziával, vagy négyhetenként adott 400 mg Cimziával, illetve placebóval folytatták a kezelést. A betegek 87,7%-a egyidejűleg NSAID-t kapott. Az elsődleges hatásossági végpont a 12. héten mért ASAS20 válaszarány volt. A vizsgálat 24 hetes kettős vak, placebokontrollos kezelési periódusát egy 24 hetes dózis-vak kezelési periódus és egy 156 hetes nyílt kezelési periódus követte. A vizsgálat maximális időtartama 204 hét volt. Az összes beteg Cimzia-kezelésben részesült mind a dózis-vak, mind a nyílt követési periódusban. Összesen 199 beteg (a randomizált betegek 61,2%-a) vett részt a vizsgálatban a 204. hétig.

Legfontosabb hatásossági eredmények

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

Hasonló eredményeket kaptak mind az ankylosisus spondylitises, mind a radiológiával nem igazolt axiális spondyloarthritiszes alcsoportokban. A nőbetegek ASAS20 válasza statisztikailag nem különbözött szignifikánsan a placebótól a 12. heti időpontig, csak azt követően.

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

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

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

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

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

^(b) Az eredmények a randomizált halmazból származnak

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

^(d) Teljes elemzett halmaz

NA = Nem áll rendelkezésre

*p ≤ 0,05, Cimzia placebóval összehasonlítva

**p < 0,001, Cimzia placebóval összehasonlítva

A gerinc mozgékonyága

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

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

Fizikai funkcióban mérhető válasz és az egészséggel kapcsolatos eredmények

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

otthoni tevékenységek hatékonysága tekintetében, a Munka Termelékenységi Felmérés adatai szerint. Ezek a javulások a 48. hétig fennmaradtak. Azoknál a betegeknel, akik bennmaradtak a vizsgálatban, az összes fent említett eredmény javulása nagyrészt megmaradt a 204. hétig.

Gyulladásgátlás vizsgálata Mágneses Rezonancia Képzéssel (MRI)

A gyulladás tüneteit egy 153 beteg részvételével végzett, képalkotó alvizsgálatban MRI-vel állapították meg a 12. héten, és a kiindulási értékhez képest tapasztalt változást a sacroiliacalis ízületek esetében az SPARCC („Spondyloarthritis Research Consortium of Canada” - Kanadai Spondyloarthritis Kutató Konzorcium) pontszámmal, a gerincoszlop tekintetében pedig az ASspiMRI-a pontszám Berlin-módszer szerinti módosításával fejezték ki. A Cimziával kezelt betegeknel (minden adagolási csoportban) a gyulladásos tünetek szignifikáns gátlását figyelték meg a 12. héten mind a sacroiliacalis ízületek, mind a gerincoszlop esetében, a teljes axiális spondyloarthritis populációban éppúgy, mint az ankylosis spondylitis és a radiológiával nem igazolt axiális spondyloarthritis alcsoportokban.

A vizsgálatban maradt betegek közül azoknál, akiknél mind a kiindulási, mind a 204. heti értékek rendelkezésre állnak a gyulladásos tünetek gátlása mind a sacroiliacalis ízületekben ($n = 72$), mind a gerincoszlopban ($n = 82$) a 204. hétig nagyrészt fennmaradt a teljes axiális spondyloarthritis populációban, valamint az AS és az nr-axSpA alcsoportban egyaránt.

Arthritis psoriatica

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

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

ACR válasz

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

A PsAS001 klinikai vizsgálat legfontosabb hatásossági eredményeit az 9. táblázat mutatja be.

9. táblázat A PsAS001 klinikai vizsgálat legfontosabb hatásossági eredményei (a betegek százalékában)

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

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

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

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

*p < 0,01, Cimzia vs. placebo

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

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

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

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

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

Radiológiai válasz

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

pontértéke > 6). A vizsgálatban maradt betegeknél a radiológiai progresszió gátlása a 216. hétig fennmaradt.

Fizikai funkcióban mérhető válasz és az egészséggel kapcsolatos eredmények

Az PsAS001 klinikai vizsgálatban a Cimziával kezelt betegek az Egészségi Állapot Kiértékelő Kérdőív – Rokkantsági Index (Health Assessment Questionnaire – Disability Index [HAQ-DI]) alapján a fizikai funkció szignifikáns javulásáról, a PAAP alapján a fájdalom és a Kimerültség Értékelő Skála (Fatigue Assessment Scale - FAS) alapján a fáradtság (kimerültség) szignifikáns javulásáról számoltak be, a placebóval összehasonlítva. A Cimziával kezelt betegek az egészséggel kapcsolatos életminőség szignifikáns javulásáról számoltak be a placebóhoz képest az arthritis psoriatica QoL (PsASQoL), valamint az SF-36 kérdőív Fizikai és Mentális Komponensek (Physical and Mental Components) és az arthritis psoriaticával összefüggő munkahelyi és otthoni tevékenységek hatékonysága tekintetében, a Munka Termelékenységi Felmérés adatai szerint. Az összes fent említett eredmény fennmaradt a 216. hétig.

Immunogenitás

Rheumatoid arthritis

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

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

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

Axiális spondyloarthritis

A III. fázisú, placebokontrollos, axiális spondyloarthritis betegeken végzett vizsgálatban 4,4% volt azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akiknél a 24. hétig legalább egyszer kimutattak Cimzia-elleni antitesteket. Az antitestképződés a gyógyszer plazmakoncentrációjának csökkenésével járt együtt.

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

Arthritis psoriatica

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

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

Valamennyi javallat esetében

Az adatok arra utalnak, hogy az ELISA-val mért, Cimziára antitestpozitívna bizonyuló betegek százalékos aránya nagymértékben függ a vizsgálat szenzitivitásától és specificitásától. Ezen felül az antitestek jelenlétének kimutathatóságát több egyéb tényező is befolyásolhatja, mint például a minták kezelése, a mintavétel időzítése, egyidejűleg kapott gyógyszerek és az alapbetegség. Ezen okok miatt a Cimziával szemben képződött antitestek előfordulási gyakorisága nem vethető össze megfelelő módon az egyéb TNF-antagonistákra adott antitestválasz incidenciájával.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A certolizumab-pegol plazmakoncentrációk többnyire dózisarányosak voltak. A rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknek megfigyelt farmakokinetika megfelelt az egészséges egyéneknél tapasztaltnak.

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció és elimináció

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

A szubkután beadást követő clearance becsült értéke 21,0 ml/h volt egy rheumatoid arthritis vizsgált populációs farmakokinetikai analízisben, 30,8%-os (CV) egyének közötti és 22,0%-os esetek közötti variabilitással. A certolizumab-pegol elleni antitestek jelenléte a clearance megközelítőleg háromszoros növekedését eredményezte. Egy 70 kg-os személy értékével összehasonlítva a clearance sorrendben 29%-kal alacsonyabb, illetve 38%-kal magasabb egy 40 kg és egy 120 kg testtömegű RA beteg esetében.

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

Különleges populációk

Vesekárosodás

Nem végeztek specifikus klinikai vizsgálatokat arra vonatkozóan, hogy a vesekárosodás milyen hatással van a certolizumab-pegol vagy a PEG frakció farmakokinetikájára. Enyhe vesekárosodásban szenvedő alanyok bevonásával végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok azonban nem

mutattak ki a kreatinin clearance-re gyakorolt hatást. Az adatok nem elégségesek ahhoz, hogy közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban dózisajánlásokat lehessen megadni. A certolizumab-pegol PEG frakciójának farmakokinetikája várhatóan a vesefunkciótól függ, de ilyen irányú vizsgálatokat még nem végeztek vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Májkárosodás

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

Idős betegek (≥ 65 évesek)

Idős betegekkel nem végeztek specifikus klinikai vizsgálatokat. Nem tapasztaltak azonban korhoz köthető hatásokat abban a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek populációs farmakokinetikai analízisében, amelyben a 78 résztvevő 65 éves, vagy ennél idősebb, a legidősebb alany pedig 83 éves volt.

Nemek közötti különbségek

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

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

Fázis II és fázis III klinikai adatok alapján populációs expozíció-válasz kapcsolat volt megállapítható a certolizumab-pegol-adagolás szüneteiben mért átlagos szérumszint (C_{avg}) és a hatásosság (a definíció szerinti, ACR 20 választ adók) között. Az ACR 20 válasz maximális valószínűségének felét (EC50) produkáló tipikus C_{avg} 17 mikrogramm/ml (95% CI: 10-23 mikrogramm/ml) volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

Eloszlási vizsgálatok bebizonyították, hogy a placentán és az anyatejen keresztül csupán elhanyagolható mennyiségű TN3 PF jut a foetalis, illetve neonatalis keringésbe. Egy humán, zárt rendszerű placentalis transzfer modelltől származó adatok szerint alacsony vagy elhanyagolható az átjutás a foetalis keringésbe (lásd 4.6 pont).

Preklinikai vizsgálatokban nem mutattak ki mutagén vagy klasztogén hatásokat. Certolizumab-pegollal nem végeztek karcinogenitás vizsgálatokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-acetát
Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében a dózisdagoló patronrt tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy dugattyú megállítóval (brómobutil gumi) ellátott előretöltött fecskendőt (I. típusú üveg) tartalmazó egy milliliteres dózisdagoló patron, amely 200 mg certolizumab-pegolt tartalmaz.

2 előretöltött dózisdagoló patronrt és 2 alkoholos törlőt tartalmazó kiszerelés, 6 előretöltött dózisdagoló patronrt (3 csomag egyenként 2 dózisdagoló patronnal), valamint 6 alkoholos törlőt (3 csomag egyenként 2 törlővel) tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

10 előretöltött dózisdagoló patronrt (5 csomag egyenként 2 dózisdagoló patronnal), valamint 10 alkoholos törlőt (5 csomag egyenként 2 törlővel) tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

A dózisdagoló patronban lévő Cimzia előkészítésére és beadására vonatkozó teljes körű utasítások a betegtájékoztatóban és az „ava” nevezetű elektromechanikai injekciós eszköz felhasználói kézikönyvében található.

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/008

EU/1/09/544/009

EU/1/09/544/010

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

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

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

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

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának/gyártóinak neve és címe

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Ausztria

Lonza AG
Lonzastraße
CH-3930 Visp
Svájc

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

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

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciaidőpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

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

• Kockázatkezelési terv

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

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

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

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

- Alkalmazási előírás
- Orvosi információk
- Figyelmeztető betegkártya

Az orvosoknak szánt információknak a következő kulcsfontosságú adatokat kell tartalmaznia:

- A Cimziával kezeltéknél fellépő súlyos fertőzések kockázata, beleértve az opportunisták bakteriális-, vírus- és gombás fertőzéseket is,
- Mind az aktív, mind az inaktív tuberculosis diagnosztizálását célzó vizsgálatok szükségessége, amelybe beletartoznak a kezelés előtt elvégzendő, megfelelő szűrővizsgálatok,
- A Cimzia alkalmazásának ellenjavallata azoknál a betegeknél, akiknek kórtörténetében közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenség szerepel (NYHA III/IV), továbbá a pangásos szívelégtelenség Cimzia miatt bekövetkező romlásának potenciális kockázata,
- Az akut, injekcióval összefüggő reakciók, valamint a késleltetett, súlyos szisztémás túlérzékenységi reakciók kockázata, annak szükségessége, hogy a betegnek pontos utasítások alapján kell megtanítani a gyógyszer beadás technikáját és az egészségügyi személyzet számára szóló útmutatás az adminisztrációs tévedések jelentéséről,
- A Figyelmeztető betegkártya szerepe és használata.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

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

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSI EGYÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

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

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

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

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

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

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

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

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

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

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

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

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

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

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

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

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÁLCA FELIRAT

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

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
certolizumab-pegol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

UCB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

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

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSI EGYÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

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

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

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

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

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

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

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

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

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

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

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

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

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

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz (a 2 dózisadagoló patronrt és 2 alkoholos törlőt tartalmazó kiszereléshez)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cimzia 200 mg oldatos injekció dózisadagoló patronban
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy dózisadagoló patron 200 mg certolizumab-pegol-t tartalmaz, egy ml-ben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció dózisadagoló patronban
2 db egyszer használatos dózisadagoló patron
2 alkoholos törlő

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a dózisadagoló patron a külső dobozban tárolandó.

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSI EGYÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**6-os gyűjtőcsomagolás doboza (3 csomag, amelyben egyenként 2 dózisadagoló patron és 2 alkoholos törlő található)
(Blue Box jelzéssel)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cimzia 200 mg oldatos injekció dózisadagoló patronban
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy dózisadagoló patron 200 mg certolizumab-pegol-t tartalmaz, egy ml-ben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció dózisadagoló patronban
Multipack: 6 (3 × 2) egyszer használatos dózisadagoló patron, valamint 6 (3 × 2) alkoholos törlő

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a dózisdagoló patron a külső dobozban tárolandó.

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/009

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**10-es gyűjtőcsomagolás doboza (5 csomag, amelyben egyenként 2 dózisadagoló patron és 2 alkoholos törlő található)
(Blue Box jelzéssel)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cimzia 200 mg oldatos injekció dózisadagoló patronban
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy dózisadagoló patron 200 mg certolizumab-pegol-t tartalmaz, egy ml-ben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció dózisadagoló patron
Multipack: 10 (5 × 2) egyszer használatos dózisadagoló patron, valamint 10 (5 × 2) alkoholos törlő

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a dózisadagoló patron a külső dobozban tárolandó.

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

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

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

Cimzia 200 mg oldatos injekció dózisadagoló patronban
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy dózisadagoló patron 200 mg certolizumab-pegol-t tartalmaz ml-enként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció dózisadagoló patron
2 egyszer használatos dózisadagoló patron
2 alkoholos törlő
A gyűjtőcsomagolás elemei külön-külön nem értékesíthetők

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a dózisadagoló patron a külső dobozban tárolandó.

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/009

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

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

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

Cimzia 200 mg oldatos injekció dózisadagoló patronban
certolizumab-pegol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy dózisadagoló patron 200 mg certolizumab-pegol-t tartalmaz ml-enként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció dózisadagoló patron
2 dózisadagoló patron,
2 alkoholos törlő.
A gyűjtőcsomagolás elemei külön-külön nem értékesíthetők

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a dózisadagoló patron a külső dobozban tárolandó.

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/544/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cimzia 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ
ADATOK
FECSKENDŐ/TOLL/DÓZISADAGOLÓ PATRON CÍMKE**

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

Cimzia 200 mg injekció
certolizumab-pegol
SC

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben certolizumab-pegol

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

A Cimzia hatóanyaga a certolizumab-pegol, egy emberi antitest fragmentum. Az antitestek fehérjék, amelyek specifikusan felismernek más fehérjéket és hozzájuk kapcsolódnak. A Cimzia egy bizonyos fehérjéhez, az úgynevezett tumornekrozis faktor alfához (TNF-alfa) kötődik. Ennek eredményeként a TNF-alfa a Cimzia gátlása alá kerül, így csökken a reumatoid artritisz (sokízületi gyulladás), az axiális spondiloartritisz (gerincízületi gyulladás) és a pszoriázisos artritisz során fennálló gyulladás. A TNF-alfa-hoz kötődő gyógyszerkészítményeket TNF-gátlóknak nevezik.

A Cimziát a következő gyulladásos betegségekben alkalmazzák felnőtteknél:

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

Reumatoid artritisz

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

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

Az Önnek metotrexáttal együtt adott Cimziát az alábbiakra alkalmazzák:

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

Spondilítisz ankilopoetika és a spondilítisz ankilopoetikára jellemző röntgenképet nem mutató axiális spondiloartritisz

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

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

Pszoriázisos artritisz

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

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

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

2. Tudnivalók a Cimzia alkalmazása előtt

NE alkalmazza a Cimziát

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

Allergiás (túlérzékenységi) reakciók

- Ha olyan **ALLERGIÁS REAKCIÓKAT** tapasztal, mint a feszülő mellkas, ziháló légzés, szédülés, duzzanat vagy bőrkivetés, hagyja abba a Cimzia alkalmazását és **AZONNAL** lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. E reakciók egy része a Cimzia első alkalmazását követően léphet fel.

Fertőzések

- Ha **VISSZATÉRŐ** vagy **OPPORTUNISTA FERTŐZÉSEI VANNAK** vagy más olyan állapotokban szenved, amelyek növelik a fertőzésveszélyt (pl. immunszuppresszáns-kezelést kap, ezek olyan gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a fertőzésekkel szembeni védekező képességet).
- Ha fertőzésben szenved, továbbá, ha olyan tünetei jelentkeznek, mint pl. a láz, sebek, kimerültség vagy fogászati problémák. Előfordulhat, hogy könnyebben alakulnak ki fertőzések Önnél a Cimzia-kezelés alatt, amibe beletartoznak a súlyos vagy a ritka esetekben akár életveszélyes fertőzések is.

- **TUBERKULÓZIS (TBC)** eseteiről számoltak be a Cimziával kezelt betegeknél, ezért kezelőorvosa a Cimzia-kezelés elindítása előtt ellenőrzi Önnél a tuberkulózisra utaló esetleges jeleket és tüneteket. Ez a vizsgálat magában foglalja a teljes kórtörténetet, mellkasröntgent, és a tuberkulin próbát. A tesztek elvégzését rögzíteni kell az Ön Figyelmeztető betegkártyáján. Ha lappangó (inaktív) tuberkulózist állapítanak meg, előfordulhat, hogy a Cimzia-kezelés előtt megfelelő tuberkulózis-elleni gyógyszereket kell szednie. Ritkán még abban az esetben is felléphet tuberkulózis a kezelés alatt, ha Ön megelőző tuberkulózis-kezelésben részesült. Igen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy olyan személlyel került közeli kapcsolatba, akinek tuberkulózisa volt. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha a tuberkulózis tünetei (állandósult köhögés, fogyás, fásultság vagy enyhe hőemelkedés) vagy bármilyen egyéb fertőzés tünetei jelentkeznek a Cimzia-kezelés alatt vagy azt követően.
- Ha Önnél fennáll annak a kockázata, hogy Ön a **HEPATÍTISZ B VÍRUS (HBV)** vírus hordozója, ténylegesen vírus hordozó vagy aktív **HEPATÍTISZ B VÍRUS (HBV)** fertőzésben szenved, a Cimzia a vírust hordozó személyeknél fokozhatja a kiújulás kockázatát. Amennyiben ez előfordul, hagyja abba a Cimzia alkalmazását. Mielőtt elkezdi a Cimzia-kezelést, kezelőorvosának ki kell vizsgálnia, hogy Ön fertőzött-e HBV-vel.

Szívelégtelenség

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

Daganatok

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

Egyéb betegségek

- A krónikus elzáródásos tüdőbetegségben (COPD) szenvedő vagy erős dohányos betegeknél fokozott lehet a daganatos megbetegedések kockázata a Cimzia-kezelés alatt. Amennyiben Önnél krónikus elzáródásos tüdőbetegsége van vagy erős dohányos, beszélje meg kezelőorvosával, hogy a TNF-gátlókkal végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.
- Ha idegrendszeri megbetegedésben, pl. szklerózis multiplexben szenved, kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy alkalmazhatja-e a Cimziát vagy sem.
- Egyes betegeknél a szervezet nem képes megfelelő mennyiségű olyan vörsejtet termelni, amelyek segítenek leküzdeni a fertőzéseket vagy megállítják a vérzést. Ha belázasodik és a láz nem múlik el, véraláfutások keletkeznek a testen vagy könnyen vérezkennyé válik, továbbá ha nagyon sápadt, azonnal hívja kezelőorvosát. Ebben az esetben kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a kezelést.
- Nem gyakran ugyan, de mégis megjelenhetnek egy lúpusz nevű betegség tünetei (pl. állandósult kiütések, láz, ízületi fájdalom, kimerültség). Ha ilyen tüneteket tapasztal, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a Cimzia-kezelést.

Oltások (vakcinációk)

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

Műtétek és fogászati beavatkozások

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

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és a Cimzia

NE alkalmazza a Cimziát ha a sokízületi gyulladás (reumatoid artrítisz) kezelésére használatos alábbi gyógyszereket kapja:

- anakinra
- abatacept

Ha bármilyen kérdése van, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

A Cimzia együtt alkalmazható a következő gyógyszerekkel:

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

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

Terhesség és szoptatás

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

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő tapasztalat a Cimzia tekintetében. Ezért a Cimzia alkalmazása terhesség alatt nem ajánlott. A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmazni a Cimzia-kezelés ideje alatt és legalább 5 hónapig azt követően.

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

Nem ismert, hogy a Cimzia bejut-e az anyatejbe vagy sem. Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt a Cimzia-kezelés alatt szoptatni kezdené gyermekét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Cimzia nátrium-acetátot és nátrium-kloridot tartalmaz

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

3. Hogyan kell alkalmazni a Cimziát?

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

Rheumatoid artritisz

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

Axiális spondiloartritisz

A **kezdő adag** gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloartritisz) szenvedő felnőtt betegeknél 400 mg, amit a **0., 2. és 4. héten** kell beadni. Ezt követi a kéthetenként adott 200 mg-os (6. héten kezdve) vagy négyhetenként adott 400 mg-os (8. héten kezdve) **fenntartó adagolás**, a kezelőorvosa utasítása szerint.

Pszoriázisos artritisz

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

A Cimziát általában szakorvos vagy egészségügyi dolgozó adja be Önnek. A Cimziát vagy egy (200 mg-os adag) vagy két injekcióként (400 mg-os adag) kapja a bőr alá (szubkután alkalmazva, rövidítés: SC). A készítményt rendszerint a comb vagy a has bőre alá adják be.

A Cimzia injekció előkészítésére és beadására vonatkozó utasítások

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

Amennyiben kezelőorvosa engedélyezte Önnek, hogy saját maga adja be az injekciót, a 7. adag beadása előtt egyeztessen kezelőorvosával annak érdekében, hogy a szakember eldöntse, hatásos-e az Ön esetében a Cimzia vagy másik kezelési módot kell megfontolni.

Ha az előírtnál több Cimziát alkalmazott

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

Ha elfelejtette alkalmazni a Cimziát

Amennyiben kezelőorvosa engedélyével saját magának adja be az injekciót és erről elfeledkezik, adja be a következő Cimzia adagot, amint eszébe jut. Ezután a további injekciókat az előírt időben adja be magának.

Ha idő előtt abbahagyja a Cimzia alkalmazását

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

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

AZONNAL tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket tapasztalja:

- súlyos bőrkiütések, csalánkiütés vagy az allergiás reakció egyéb tünetei (viszketés)
- arc-, kéz- és lábduzzanat (angioödéma)
- nehézlégzés, nyelési nehézség (ezeknek számtalan oka lehet)
- fizikai erőfeszítéskor vagy lefekvéskor jelentkező légszomj vagy a lábak duzzanata (szívelégtelenség)
- vérképzőszervi betegségre utaló olyan tünetek, mint a tartós láz, véraláfutások, vérzések, sápadtság (pánцитопénia, anémia, alacsony vérlemezkeszám, alacsony fehérvérsejtszám).
- súlyos bőrkiütések. Ezek vöröses, céltáblaszerű vagy köralakú foltokként jelenhetnek meg a törzsön, gyakran hólyagokkal a közepükön, előfordulhat bőrhámlás, a száj, a torok, az orr, a nemi szervek és a szemek fekélyei, valamint láz és influenzaszerű tünetek (Stevens-Johnson-szindróma)

A LEHETŐ LEGHAMARABB tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő mellékhatásokat észleli:

- a fertőzés olyan jelei, mint a láz, általános rosszullét, kisebbedés, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés
- gyengeség- és fáradtságérzet
- köhögés
- bizsergés
- zsibbadás
- kettős látás
- kar- vagy lábgyengeség
- nem gyógyuló dudorok vagy nyílt sérülések.

A fenti tünetek az alábbiakban felsorolt, a Cimziával kapcsolatosan megfigyelt mellékhatások következményei is lehetnek:

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- baktériumfertőzések a test bármely tájékán (gennygyülem)
- vírusfertőzések (beleértve a herpeszt, az övsömört és az influenzát is)
- láz
- magas vérnyomás
- bőrkiütés vagy viszketés
- fejfájás (többek között migrén)
- olyan érzékelési zavarok, mint az érzéskiesés, bizsergés, égő érzés
- gyengeségérzet, általános rosszullét
- fájdalom
- vérrendszeri rendellenességek
- májproblémák
- a beadás helyén jelentkező reakciók
- émelygés

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás állapotok, többek között allergiás orrfolyás (rinitisz) és a gyógyszer által előidézett allergiás reakciók (beleértve az anafilaxiás sokkot is)
- normál szövet elleni antitest
- vérképzőszervi és nyirokrendszeri rák, mint limfóma és leukémia

- tömör szerv daganatok
- bőrdaganatok, rákot megelőző bőrelváltozások
- jóindulatú (nem rákos) daganatok és ciszták (beleértve a bőr daganatait is)
- szívproblémák, beleértve a szívizom gyengülését, szívelégtelenséget, szívrohamot, a kellemetlen mellkasi érzést, illetve mellkasi nyomást, szívritmuszavart többek között a rendszertelen szívverést is
- vizenyő (az arc vagy a lábak duzzanata)
- lúpusz (immunrendszeri/kötőszöveti betegség) tünetei (izomfájdalom, bőrkiütés, fényérzékenység és láz)
- érgyulladás
- szepszis (súlyos fertőzés, amely szervkárosodáshoz, sokkhoz és akár halálhoz is vezethet)
- tuberkulózis fertőzés
- gombás fertőzések (akkor fordulnak elő, amikor a szervezet fertőzésekkel szembeni védelme meggyengül)
- légzőrendszeri betegségek és gyulladások (többek között asztma, légszomj, köhögés, az orrüreg eltömődése, mellhártyagyulladás vagy nehézlégzés)
- hasi problémák, többek között folyadékgyülem a hasüregben, fekélyek (beleértve a szájfekélyt is), a bélfal kilyukadása (perforáció), puffadás, gyulladás, gyomorégés, gyomorrontás, szájszárazság
- epeproblémák
- izomproblémák, többek között emelkedett izomenzim-szintek
- a vér különböző sószintjeinek változásai
- változások a vér koleszterin- és zsírszintjében
- vérrögképződés a vénákban vagy a tüdőben
- vérzések vagy vérálfutások
- a vörösvérsejtek számának változása, amibe beletartozik az alacsony vörösvérsejtszám (anémia), alacsony vérlemezkeszám vagy a vérlemezkek számának növekedése
- nyirokcsomó duzzanat
- influenzaszerű tünetek, hidegrázás, megváltozott hőérzékelés, éjszakai veritékezés, bőrpír
- szorongás és hangulatzavarok, pl. depresszió, az étvágy változása, a testtömeg változásai
- fülcsengés
- forgó jellegű szédülés (vertigo)
- ájulásérzet, eszméletvesztés
- a végtagokban jelentkező idegrendszeri betegségek, többek között érzéketlenség, bizsergés, égő érzés, szédülés, végtagremegés (tremor)
- bőrbetegségek, pl. újonnan kialakuló vagy súlyosbodó pikkelysömör, bőrgyulladás (például ekcéma), verítékmirigy betegségek, fekélyek, fényérzékenység, faggyúmirigy-gyulladás, vérálfutás, hajhullás, a bőr elszíneződése, körömleválás, száraz bőr és sérülések
- lassú sebgyógyulás
- vese és húgyúti problémák, beleértve a veseműködés károsodását, vér megjelenését a vizeletben, és a vizeletrendellenességeket
- a menstruációs ciklus (havi vérzés) zavarai, többek között a vérzés elmaradása vagy nagyfokú, illetve rendszertelen vérzés
- az emlő betegségei
- a szem- és szemhéj gyulladása, látászavarok, könnyelválasztási zavarok,
- a vér néhány paraméterének emelkedése (a vér alkalikus-foszfátáz szint emelkedése)
- megnyúlt véralvadási (koagulációs) idő

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- gyomor-bélrendszeri rák, melanóma (bőrdaganat),
- tüdőgyulladás (intersticiális tüdőbetegség, pneumonítisz)
- szélütés (sztrók), érelzáródás (arterioszklerózis), rossz vérkeringés, aminek következtében a láb és a kéz ujjai zsibbadnak és kiféhérednek (Raynaud-féle jelenség), tarka lilás bőrelszíneződés, a bőrfelszín közelében lévő kis vénák láthatóvá válhatnak
- szívburokgyulladás
- szívritmuszavar

- a lép megnagyobbodása
- a vörösvértestek tömegének növekedése
- a fehérvérsejtek alakjának rendellenességei
- epekőképződés
- veseproblémák (beleértve a vesegyulladás)
- immunrendszeri zavarok, pl. szarkoidózis (bőrkiütés, ízületi fájdalom, láz), szérumbetegség, a zsírszövet gyulladása, angioneurotikus ödéma (az ajkak, az arc a torok duzzanata)
- pajzsmirigy megbetegedések (golyva, fáradtság, fogyás)
- a vasszintek emelkedése a szervezetben
- a vér húgysavszintjének emelkedése
- öngyilkossági kísérlet, mentális károsodás, delírium
- hallóideg-, szemideg vagy arcidegyulladás, koordinációs- vagy egyensúlyzavar.
- fokozott bélmozgások
- sipoly (két szerv közötti járat) (bárhol kialakulhat)
- a szájjüreg megbetegedései, többek között nyeléskor jelentkező fájdalom
- bőrleválás, hólyagképződés, a haj állagának változásai
- szexuális zavarok
- görcsroham
- dermatomioziitisznek nevezett állapot romlása (bőrkiütésnek néz ki, amelyet izomgyengeség kísér)
- Stevens-Johnson-szindróma (súlyos bőrbetegség, amelynek korai tünetei közé tartozik a rossz közérzet, a láz, a fejfájás és a bőrkiütés)
- gyulladássos bőrkiütés (eritéma multiforme)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg):

- szklerózis multiplex*
- Guillain-Barré szindróma*
- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egyik fajtája)*

*Ezek a mellékhatások erre a gyógyszerosztályra vonatkoznak, a Cimziával kapcsolatos előfordulási gyakoriság azonban nem ismert.

Egyéb mellékhatások

Amikor a Cimziát egyéb betegségek kezelésére alkalmazták a következő, nem gyakori mellékhatások jelentkeztek:

- emésztőrendszeri szűkület (sztenózis)
- emésztőrendszeri elzáródás
- az általános fizikai állapot romlása
- spontán vetélés
- azoospermia (nem termelődnek hímivarsejtek)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Cimziát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson és a fecskendőn feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

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

Nem fagyasztható!

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

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat elszíneződött, zavaros, vagy ha részecskéket lát benne,

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Cimzia?

- A készítmény hatóanyaga a certolizumab-pegol. Az előretöltött fecskendő 200 mg certolizumab-pegolt tartalmaz, egy milliliterben.
- Egyéb összetevők: nátrium-acetát, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz. (lásd 2. pont „A Cimzia nátrium-acetátot és nátrium-kloridot tartalmaz”).

Milyen a Cimzia külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Cimzia oldatos injekcióként (injekció) felhasználásra kész, előretöltött fecskendőben áll rendelkezésre. Az oldat külleme a tisztától az opálosig, a színtelentől a sárgáig terjed.

Egy Cimzia csomag tartalma:

- az oldatot tartalmazó, két előretöltött fecskendő
- két alkoholos törlő (az injekció kiválasztott beadási helyének fertőtlenítésére).

2 előretöltött fecskendőt és két alkoholos törlőt tartalmazó csomagolás, 6 előretöltött fecskendőt (3 csomagban, csomagonként 2 fecskendő) és 6 alkoholos törlőt (3 csomagban, csomagonként 2 törlő) tartalmazó, illetve 10 előretöltött fecskendőt (5 csomagban, csomagonként 2 fecskendő) és 10 alkoholos törlőt (5 csomagban, csomagonként 2 törlő) tartalmazó gyűjtőcsomagolás kiszerelés van forgalomban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgium

Gyártó

UCB Pharma S.A.

Chemin du Foriest

B-1420 Braine-l'Alleud

Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221

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

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

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

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

UCB Pharma Ltd.
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ/HH}

Egyéb információforrások

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

A CIMZIA INJEKCIÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐVEL TÖRTÉNŐ HASZNÁLATÁRAVONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Megfelelő képzés után a beteg saját magát injekciózhatja, illetve más, például egy családtag vagy barát is beadhatja a gyógyszert. Az alábbi utasítások ismertetik azt, hogy miként kell beadni a Cimzia injekciót. Kérjük, alaposan olvassa el az utasításokat és lépésről-lépésre kövesse azokat. Az öninjekciózás technikáját kezelőorvosa vagy egy egészségügyi dolgozó fogja betanítani Önnek. Ne kísérelje meg az öninjekciózást, amíg teljesen biztos abban, hogy pontosan megértette miként kell előkészíteni és beadni az injekciót.

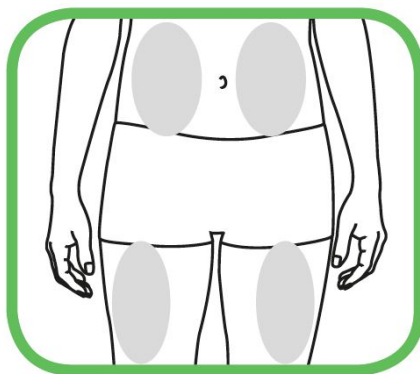
Ez az injekció semmilyen más gyógyszerrel nem keverhető össze egy fecskendőben.

1. Összeállítás

- Vegye ki a Cimzia csomagot a hűtőszekrényből.
 - Ha a csomagolás zárása hiányzik vagy sérült – ne használja és forduljon gyógyszerészéhez
- A következő tartozékokat vegye ki a Cimzia csomagolásából, és helyezze őket egy tiszta sima felületre:
 - Egy vagy két darab előretöltött fecskendőt az előírt adagtól függően.
 - Egy vagy két darab alkoholos törlőt.
- Ellenőrizze a lejárat dátumot a fecskendőn és a csomagoláson. A csomagoláson és a fecskendőn feltüntetett lejárat idő (EXP) után ne alkalmazza a Cimziát. A lejárat idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Engedje, hogy az előretöltött fecskendő elérje a szobahőmérsékletet. Ez 30 percet vesz igénybe. Ez csökkenti az injekciózáskor jelentkező kellemetlen érzést.
 - Ne melegítse a gyógyszert! Hagyja magától felmelegedni!
- Ne vegye le a kupakot amíg nem készült fel a beadásra.
- Alaposan mossa meg a kezét.

2. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése

- A combján vagy a hasán válasszon ki egy területet.



- Minden egyes új injekciót az előzőtől eltérő helyre kell beadni.
 - Ne adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr vörös, véraláfutásos vagy kemény.
 - A csomagolásban talált alkoholos törlővel törölje le az injekció beadásának helyét. A műveletet belülről kifelé irányuló, körkörös mozdulatokkal végezze.
 - Az injekció beadása előtt mást ne érintse meg ezt a területet.

3. Az injekció beadása

- Ne rázza fel a fecskendőt!



Ellenőrizze a fecskendő belsejében lévő gyógyszert.

- Ne használja fel a gyógyszert, ha az oldat elszíneződött, zavaros, vagy ha nagyobb részecskéket tartalmaz.
- Előfordulhat, hogy levegőbuborékot lát, ez normális jelenség. **Az injekció beadása előtt nem szükséges a levegőbuborékok eltávolítása.** Levegőbuborékokat tartalmazó oldat bőr alá történő beadása ártalmatlan.
- Egyenes mozdulattal távolítsa el a kupakot a tűről, közben ügyeljen arra, hogy ne érintse meg a tűt, és ne engedje, hogy a tű valamihez hozzáérjen! Ne hajlítsa meg a tűt!
- A kupak eltávolítását követő 5 percen belül adja be az injekciót!
- Finoman fogja össze a megtisztított területen a bőrt az egyik kezével, és határozottan tartsa ebben a helyzetben.

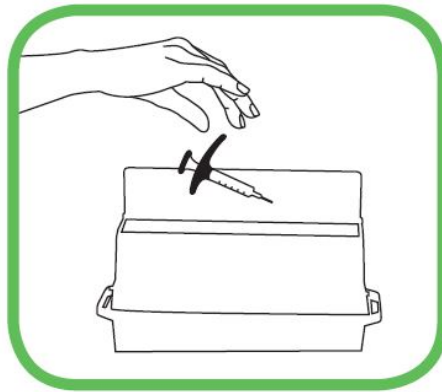


- A másik kezében lévő fecskendőt 45 fokos szögben tartsa a bőrfelszínhez.
- Egy gyors, rövid mozdulattal teljesen szúrja be a tűt a bőrbe.
- A dugattyút előre tolva fecskendezze be az oldatot – a fecskendő teljes kiürítése akár 10 másodpercet is igénybe vehet.
- Amikor a fecskendő kiürült, óvatosan húzza ki a tűt a bőrből ugyanabban a szögben, amelyben beszúrta.
- Engedje el az összefogott bőrterületet.
- Egy gézdarabbal néhány másodpercig gyakoroljon nyomást az injekció beadásának helyére.
 - Ne dörzsölje az injekció beadásának helyét.
 - Egy kisméretű sebtapasszal lefedheti az injekció beadásának helyét, ha ezt szükségesnek tartja.

4. Használat után

- Ne használja újra a fecskendőt, és ne tegye vissza a tűvédőt!

- Az injekció beadása után a használt fecskendőt azonnal dobja ki az erre a célra rendszeresített speciális konténerbe, ahogyan azt kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész Önnek elmagyarázta



- A konténert tartsa gyermekektől elzárva.
- Amennyiben kezelőorvosa két injekció beadását írta elő, a 2. ponttól ismétlje meg a lépéseket.

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Előretöltött fecskendő tűvédővel
certolizumab-pegol

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

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

A betegájékoztató tartalma:

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

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

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

A Cimzia hatóanyaga a certolizumab-pegol, egy emberi antitest fragmentum. Az antitestek fehérjék, amelyek specifikusan felismernek más fehérjéket és hozzájuk kapcsolódnak. A Cimzia egy bizonyos fehérjéhez, az úgynevezett tumornekrozis faktor alfához (TNF-alfa) kötődik. Ennek eredményeként a TNF-alfa a Cimzia gátlása alá kerül, így csökken a reumatoid artritisz (sokizületi gyulladás), az axiális spondiloartritisz (gerincizületi gyulladás) és a pszoriázisos artritisz során fennálló gyulladás. A TNF-alfa-hoz kötődő gyógyszerkészítményeket TNF-gátlóknak nevezik.

A Cimziát a következő gyulladásoos betegségekben alkalmazzák felnőtteknél:

- **reumatoid artritisz (reumás izületi gyulladás),**
- **axiális spondiloartritisz** (gerinc kisizületi gyulladás, beleértve a spondilitisz ankilopoetikát és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgenképet nem mutató gerincizületi gyulladást),
- **pszoriázisos artritisz (pikkelysömört kísérő izületi gyulladás).**

Reumatoid artritisz

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

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

Az Önnek metotrexáttal együtt adott Cimziát az alábbiakra alkalmazzák:

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

Spondilítisz ankilopoetika és a spondilítisz ankilopoetikára jellemző röntgenképet nem mutató axiális spondiloartrítisz

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

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

Pszoriázisos artrítisz

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

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

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

2. Tudnivalók a Cimzia alkalmazása előtt

NE alkalmazza a Cimziát

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

Allergiás (túlérzékenységi) reakciók

- Ha olyan **ALLERGIÁS REAKCIÓKAT** tapasztal, mint a feszülő mellkas, ziháló légzés, szédülés, duzzanat vagy bőrkiütés, hagyja abba a Cimzia alkalmazását és **AZONNAL** lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. E reakciók egy része a Cimzia első alkalmazását követően léphetett fel.

Fertőzések

- Ha **VISSZATÉRŐ** vagy **OPPORTUNISTA FERTŐZÉSEI VANNAK** vagy más olyan állapotokban szenved, amelyek növelik a fertőzésvesélyt (pl. immunszuppresszáns-kezelést kap, ezek olyan gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a fertőzésekkel szembeni védekező képességet).
- Ha fertőzésben szenved, továbbá, ha olyan tünetei jelentkeznek, mint pl. a láz, sebek, kimerültség vagy fogászati problémák. Előfordulhat, hogy könnyebben alakulnak ki fertőzések Önnél a Cimzia-kezelés alatt, amibe beletartoznak a súlyos vagy a ritka esetekben akár életveszélyes fertőzések is.

- **TUBERKULÓZIS (TBC)** eseteiről számoltak be a Cimziával kezelt betegeknél, ezért kezelőorvosa a Cimzia-kezelés elindítása előtt ellenőrzi Önnél a tuberkulózisra utaló esetleges jeleket és tüneteket. Ez a vizsgálat magában foglalja a teljes kórtörténetet, mellkasröntgent, és a tuberkulin próbát. A tesztek elvégzését rögzíteni kell az Ön Figyelmeztető betegkártyáján. Ha lappangó (inaktív) tuberkulózist állapítanak meg, előfordulhat, hogy a Cimzia-kezelés előtt megfelelő tuberkulózis-elleni gyógyszereket kell szednie. Ritkán még abban az esetben is felléphet tuberkulózis a kezelés alatt, ha Ön megelőző tuberkulózis-kezelésben részesült. Igen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy olyan személlyel került közeli kapcsolatba, akinek tuberkulózisa volt. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha a tuberkulózis tünetei (állandósult köhögés, fogyás, fásultság vagy enyhe hőemelkedés) vagy bármilyen egyéb fertőzés tünetei jelentkeznek a Cimzia-kezelés alatt vagy azt követően.
- Ha Önnél fennáll annak a kockázata, hogy Ön a **HEPATÍTISZ B VÍRUS (HBV)** vírus hordozója, ténylegesen vírus hordozó vagy aktív **HEPATÍTISZ B VÍRUS (HBV)** fertőzésben szenved, a Cimzia a vírust hordozó személyeknél fokozhatja a kiújulás kockázatát. Amennyiben ez előfordul, hagyja abba a Cimzia alkalmazását. Mielőtt elkezdi a Cimzia-kezelést, kezelőorvosának ki kell vizsgálnia, hogy Ön fertőzött-e HBV-vel.

Szívelégtelenség

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

Daganatok

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

Egyéb betegségek

- A krónikus elzáródásos tüdőbetegségben (COPD) szenvedő vagy erős dohányos betegeknél fokozott lehet a daganatos megbetegedések kockázata a Cimzia-kezelés alatt. Amennyiben Önnél krónikus elzáródásos tüdőbetegsége van vagy erős dohányos, beszélje meg kezelőorvosával, hogy a TNF-gátlókkal végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.
- Ha idegrendszeri megbetegedésben, pl. szklerózis multiplexben szenved, kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy alkalmazhatja-e a Cimziát vagy sem.
- Egyes betegeknél a szervezet nem képes megfelelő mennyiségű olyan vörsejtet termelni, amelyek segítenek leküzdeni a fertőzéseket vagy megállítják a vérzést. Ha belázasodik és a láz nem múlik el, véraláfutások keletkeznek a testen vagy könnyen vérekennyé válik, továbbá ha nagyon sápadt, azonnal hívja kezelőorvosát. Ebben az esetben kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a kezelést.
- Nem gyakran ugyan, de mégis megjelenhetnek egy lúpusz nevű betegség tünetei (pl. állandósult kiütések, láz, ízületi fájdalom, kimerültség). Ha ilyen tüneteket tapasztal, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a Cimzia-kezelést.

Oltások (vakcinációk)

- Beszéljen kezelőorvosával, ha védőoltást kapott vagy fog kapni. Bizonyos (élő) oltóanyagokat nem kaphat a Cimzia-kezelés alatt.

- Bizonyos védőoltások fertőzéseket okozhatnak. Ha Ön terhessége alatt Cimziát kapott, csecsemője ezen fertőzésekkel szemben nagyobb kockázatnak lehet kitéve körülbelül öt hónapig azt követően, hogy Ön megkapta terhessége alatt az utolsó adagot. Fontos, hogy szóljon az Ön Cimzia-kezeléséről csecsemője kezelőorvosának és más egészségügyi szakembereknek, hogy el tudják dönteni, csecsemője kaphat-e bármilyen védőoltást.

Műtétek és fogászati beavatkozások

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

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és a Cimzia

NE alkalmazza a Cimziát ha a sokízületi gyulladás (reumatoid artrítisz) kezelésére használatos alábbi gyógyszereket kapja:

- anakinra
- abatacept

Ha bármilyen kérdése van, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

A Cimzia együtt alkalmazható a következő gyógyszerekkel:

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

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

Terhesség és szoptatás

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

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő tapasztalat a Cimzia tekintetében. Ezért a Cimzia alkalmazása terhesség alatt nem ajánlott. A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmazni a Cimzia-kezelés ideje alatt és legalább 5 hónapig azt követően.

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

Nem ismert, hogy a Cimzia bejut-e az anyatejbe vagy sem. Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt a Cimzia-kezelés alatt szoptatni kezdené gyermekét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Cimzia nátrium-acetátot és nátrium-kloridot tartalmaz

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

3. Hogyan kell alkalmazni a Cimziát?

A Cimziát kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnek, kórházban vagy klinikán.

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

Rheumatoid artritisz

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

Axiális spondiloartritisz

A **kezdő adag** gerincizületi gyulladásban (axiális spondiloartritisz) szenvedő felnőttnél 400 mg amit a **0., 2. és 4. héten** kell beadni. Ezt követi a kéthetenként adott 200 mg-os (6. héten kezdve) vagy négyhetenként adott 400 mg-os (8. héten kezdve) **fenntartó adagolás**, a kezelőorvosa utasítása szerint.

Pszoriázisos artritisz

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

A Cimziát általában szakorvos vagy egészségügyi dolgozó adja be Önnek. A Cimziát vagy egy (200 mg-os adag) vagy két injekcióként (400 mg-os adag) kapja a bőr alá (szubkután alkalmazva, rövidítva SC). A készítményt rendszerint a comb vagy a has bőre alá adják be.

A Cimzia injekció előkészítésére és beadására vonatkozó utasítások

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

Amennyiben kezelőorvosa engedélyezte Önnek, hogy saját maga adja be az injekciót, a 7. adag beadása előtt egyeztessen kezelőorvosával annak érdekében, hogy a szakember eldöntse, hatásos-e az Ön esetében a Cimzia vagy másik kezelési módot kell megfontolni.

Ha az előírtnál több Cimziát alkalmazott

Mivel ezt a gyógyszert kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek, ezért valószínűtlen, hogy túlságosan nagy adagot kap. Mindig vigye magával a Figyelmeztető betegkártyát.

Ha elfelejtette alkalmazni a Cimziát

Ha elfelejt vagy elmulaszt egy Cimzia-kezelést, a lehető leghamarabb kérjen új időpontot.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

AZONNAL tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket tapasztalja:

- súlyos bőrkiütések, csalánkiütés vagy az allergiás reakció egyéb tünetei (viszketés)
- arc-, kéz- és lábduzzanat (angioödéma)
- nehézlégzés, nyelési nehézség (ezeknek számtalan oka lehet)
- fizikai erőfeszítéskor vagy lefekvéskor jelentkező légszomj vagy a lábak duzzanata (szívelégtelenség)
- vérképzőszervi betegségre utaló olyan tünetek, mint a tartós láz, véraláfutások, vérzések, sápadtság (páncitopénia, anémia, alacsony vérlemezkeszám, alacsony fehérvérsejtszám).
- súlyos bőrkiütések. Ezek vöröses, céltáblaszerű vagy kör alakú foltokként jelenhetnek meg a törzsön, gyakran hólyagokkal a közepükön, előfordulhat bőrhámlás, a száj, a torok, az orr, a nemi szervek és a szemek fekélyei, valamint láz és influenzaszerű tünetek (Stevens-Johnson-szindróma)

A LEHETŐ LEGHAMARABB tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő mellékhatásokat észleli:

- a fertőzés olyan jelei, mint a láz, általános rosszullét, kisebbedés, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés
- gyengeség- és fáradtságérzet
- köhögés
- bizsergés
- zsibbadás
- kettős látás
- kar- vagy lábgyengeség
- nem gyógyuló dudorok vagy nyílt sérülések.

A fenti tünetek az alábbiakban felsorolt, a Cimziával kapcsolatosan megfigyelt mellékhatások következményei is lehetnek:

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- baktériumfertőzések a test bármely tájékán (gennygyülem)
- vírusfertőzések (beleértve a herpeszt, az övsömört és az influenzát is)
- láz
- magas vérnyomás
- bőrkiütés vagy viszketés
- fejfájás (többek között migrén)
- olyan érzékelési zavarok, mint az érzéskiesés, bizsergés, égő érzés
- gyengeségérzet, általános rosszullét
- fájdalom
- vérrendszeri rendellenességek
- májproblémák
- a beadás helyén jelentkező reakciók
- émelygés

Nem gyakori (100-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás állapotok, többek között allergiás orrfolyás (rinitisz) és a gyógyszer által előidézett allergiás reakciók (beleértve az anafilaxiás sokkot is)
- normál szövet elleni antitest
- vérképzőszervi és nyirokrendszeri rák, mint limfóma és leukémia
- tömör szerv daganatok
- bőrdaganatok, rákot megelőző bőrelváltozások
- jóindulatú (nem rákos) daganatok és ciszták (beleértve a bőr daganatait is)

- szívproblémák, beleértve a szívizom gyengülését, szívelégtelenséget, szívrohamot, a kellemetlen mellkasi érzést, illetve mellkasi nyomást, szívritmuszavart többek között a rendszertelen szívverést is
- vizenyő (az arc vagy a lábak duzzanata)
- lúpusz (immunrendszeri/kötőszöveti betegség) tünetei (izomfájdalom, bőrküítés, fényérzékenység és láz)
- érgyulladás
- szepszis (súlyos fertőzés, amely szervkárosodáshoz, sokkhoz és akár halálhoz is vezethet)
- tuberkulózis fertőzés
- gombás fertőzések (akkor fordulnak elő, amikor a szervezet fertőzésekkel szembeni védelme meggyengül)
- légzőrendszeri betegségek és gyulladások (többek között asztma, légszomj, köhögés, az orrüreg eltömődése, mellhártyagyulladás vagy nehézlégzés)
- hasi problémák, többek között folyadékgyülem a hasüregben, fekélyek (beleértve a szájfekélyt is), a bélfal kilyukadása (perforáció), puffadás, gyulladás, gyomorégés, gyomorrontás, szájszárazság
- epeproblémák
- izomproblémák, többek között emelkedett izomenzim-szintek
- a vér különböző sószintjeinek változásai
- változások a vér koleszterin- és zsírszintjében
- vérrögképződés a vénákban vagy a tüdőben
- vérzések vagy véraláfutások
- a vörösvérsejtek számának változása, amibe beletartozik az alacsony vörösvérsejtszám (anémia), alacsony vérlemezkesszám vagy a vérlemezkék számának növekedése
- nyirokcsomó duzzanat
- influenzaszerű tünetek, hidegrázás, megváltozott hőérzékelés, éjszakai veritékezés, bőrpír
- szorongás és hangulatzavarok, pl. depresszió, az étvágy változása, a testtömeg változásai
- fülcengés
- forgó jellegű szédülés (vertigo)
- ájulásérzet, eszméletvesztés
- a végtagokban jelentkező idegrendszeri betegségek, többek között érzéketlenség, bizsergés, égő érzés, szédülés, végtagremegés (tremor)
- bőrbetegségek, pl. újonnan kialakuló vagy súlyosbodó pikkelysömör, bőrgyulladások (például ekcéma), verítékmirigy betegségek, fekélyek, fényérzékenység, faggyúmirigy-gyulladás, véraláfutás, hajhullás, a bőr elszíneződése, körömléválás, száraz bőr és sérülések
- lassú sebgyógyulás
- vese és húgyúti problémák, beleértve a veseműködés károsodását, vér megjelenését a vizeletben, és a vizeletrendellenességeket
- a menstruációs ciklus (havi vérzés) zavarai, többek között a vérzés elmaradása vagy nagyfokú, illetve rendszertelen vérzés
- az emlő betegségei
- a szem- és szemhéj gyulladása, látászavarok, könnyelválasztási zavarok,
- a vér néhány paraméterének emelkedése (a vér alkalikus-foszfátáz szint emelkedése)
- megnyúlt véralvadási (koagulációs) idő

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- gyomor-bélrendszeri rák, melanóma (bőrdaganat),
- tüdőgyulladás (intersticiális tüdőbetegség, pneumonítisz),
- szélütés (sztrók), érelzáródás (arterioszklerózis), rossz vérkeringés, aminek következtében a láb és a kéz ujjai zsibbadnak és kifehérednek (Raynaud-féle jelenség), tarka lilás bőrelszíneződés, a bőrfelszín közelében lévő kis vénák láthatóvá válhatnak
- szívburokgyulladás
- szívritmuszavar
- a lép megnagyobbodása
- a vörösvértestek tömegének növekedése
- a fehérvérsejtek alakjának rendellenességei

- epekőképződés
- veseproblémák (beleértve a vesegyulladást)
- immunrendszeri zavarok, pl. szarkoidózis (bőrkiütés, ízületi fájdalom, láz), szérumbetegség, a zsírszövet gyulladása, angioneurotikus ödéma (az ajkak, az arc a torok duzzanata)
- pajzsmirigy megbetegedések (golyva, fáradtság, fogyás)
- a vasszintek emelkedése a szervezetben
- a vér húgysavszintjének emelkedése
- öngyilkossági kísérlet, mentális károsodás, delírium
- hallóideg-, szemideg vagy arcidegyulladás, koordinációs- vagy egyensúlyzavar.
- fokozott bélmozgások
- sipoly (két szerv közötti járat) (bárhol kialakulhat)
- a szájüreg megbetegedései, többek között nyeléskor jelentkező fájdalom
- bőrleválás, hólyagképződés, a haj állagának változásai
- szexuális zavarok
- görcsroham
- dermatomiozitisznek nevezett állapot romlása (bőrkiütésnek néz ki, amelyet izomgyengeség kísér)
- Stevens-Johnson-szindróma (súlyos bőrbetegség, amelynek korai tünetei közé tartozik a rossz közérzet, a láz, a fejfájás és a bőrkiütés)
- gyulladásozó bőrkiütés (eritéma multiforme)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg):

- szklerózis multiplex*
- Guillain-Barré szindróma*
- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egyik fajtája)*

*Ezek a mellékhatások erre a gyógyszerosztályra vonatkoznak, a Cimziával kapcsolatos előfordulási gyakoriság azonban nem ismert.

Egyéb mellékhatások

Amikor a Cimziát egyéb betegségek kezelésére alkalmazták a következő, nem gyakori mellékhatások jelentkeztek:

- emésztőrendszeri szűkület (sztenózis)
- emésztőrendszeri elzáródás
- az általános fizikai állapot romlása
- spontán vetélés
- azoospermia (nem termelődnek hímivarsejtek)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Cimziát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson és a fecskendőn feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

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

Nem fagyasztható!

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

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat elszíneződött, zavaros, vagy ha részecskéket lát benne,

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Cimzia?

- A készítmény hatóanyaga a certolizumab-pegol. Az előretöltött fecskendő 200 mg certolizumab-pegolt tartalmaz, egy milliliterben.
- Egyéb összetevők: nátrium-acetát, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz. (lásd 2. pont „A Cimzia nátrium-acetátot és nátrium-kloridot tartalmaz”).

Milyen a Cimzia külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Cimzia oldatos injekcióként (injekció) felhasználásra kész, előretöltött fecskendőben áll rendelkezésre. Az oldat külleme a tisztától az opálosig, a színtelentől a sárgáig terjed.

Egy Cimzia csomag tartalma:

- az oldatot tartalmazó, két előretöltött fecskendő, tűvédővel
- két alkoholos törlő (az injekció kiválasztott beadási helyének fertőtlenítésére).

2 előretöltött fecskendőt és két alkoholos törlőt tartalmazó csomagolás.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

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

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

UCB Pharma Ltd.
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ/HH}

Egyéb információforrások

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

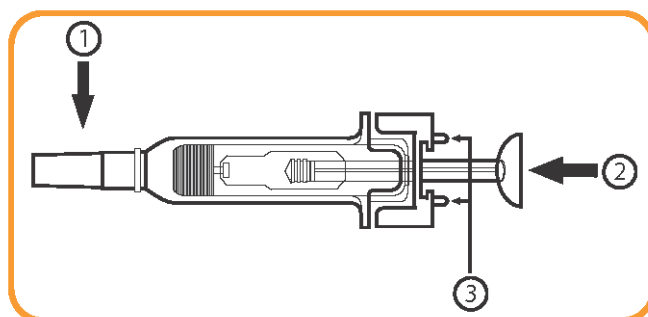
A következő információk csak orvosoknak és egészségügyi szakembereknek szólnak:

A CIMZIA INJEKCIÓ TŰVÉDŐVEL ELLÁTOTT ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐVEL TÖRTÉNŐ HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Az alábbi utasítások ismertetik, hogyan kell beadni a Cimzia injekciót. Kérjük, alaposan olvassa el az utasításokat, és lépésről-lépésre kövesse azokat.

Ez az injekció semmilyen más gyógyszerrel nem keverhető össze ugyanabban a fecskendőben.

Az alábbi ábrán a tűvédővel ellátott, előretöltött fecskendő látható.



1. ábra

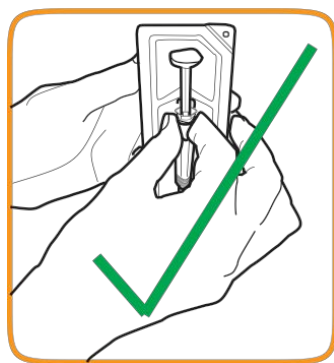
- 1: Tűvédő sapka
- 2: Dugattyú feje
- 3: Tűvédőt aktiváló eszköz

Mindegyik injekcióhoz szüksége lesz az alábbiakra:

- 1 tűvédővel ellátott, előretöltött fecskendő
- 1 alkoholos törlő

1. Összeállítás

- Alaposan mossa meg a kezét.
- Vegye ki a Cimzia csomagot a hűtőszekrényből.
 - Ha a csomagolás zárása hiányzik vagy sérült – ne használja és forduljon gyógyszerészéhez
- A következő tartozékokat vegye ki a Cimzia csomagolásából és helyezze őket egy tiszta sima felületre:
 - Egy vagy két darab előretöltött fecskendő az előírt adagtól függően.
 - Egy vagy két darab alkoholos törlő.
- Ellenőrizze a lejáratidőt a csomagoláson és az adagoló tálcán. A csomagoláson és az adagoló tálcán feltüntetett lejáratidő (EXP) után ne alkalmazza a Cimziát. A lejáratidő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hagyja az előretöltött fecskendőt szobahőmérsékletűre melegedni. Ez 30 percet vesz igénybe. Ez csökkenti az injekció beadásakor jelentkező kellemetlen érzést.
 - Ne melegítse a gyógyszert! Hagyja magától felmelegedni!
- A fecskendő testénél fogva vegye ki az előretöltött fecskendőt az adagoló tálcából, ahogy azt a 2. ábra mutatja. **Az eltávolítás alatt NE érintse meg a tűvédőt aktiváló eszközt** (az 1. ábrán 3-as számmal jelölve), **hogy a tűvédő nehozz túl korán fedje be a tűt.**



2. ábra



3. ábra

- Ne használja a fecskendőt, ha azt csomagolás nélkül kapta.
- A tűfedőt ne távolítsa el addig, amíg nem kész az injekció beadására. Alaposan mossa meg a kezét.

2. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése

- Válasszon ki egy területet a combon vagy a hason.
- Minden egyes új injekciót az előzőtől eltérő helyre kell beadni.
- Ne adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr vörös, véraláfutásos vagy kemény.
- A csomagolásban talált alkoholos törlővel törölje le az injekció beadásának helyét. A műveletet belülről kifelé irányuló, körkörös mozdulatokkal végezze.
- Az injekció beadása előtt már ne érintse meg ezt a területet.
- Amíg a bőr nem száradt meg, ne adja be az injekciót.

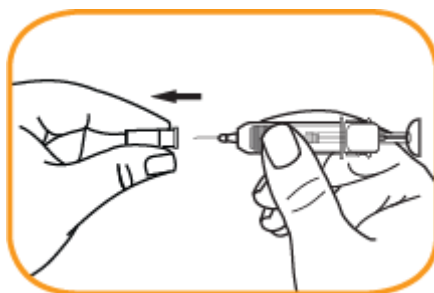
3. Az injekció beadása

- NE rázza fel a fecskendőt.

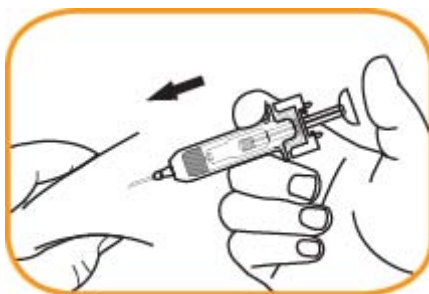


Ellenőrizze a fecskendő belsejében lévő gyógyszert. Ne használja fel a gyógyszert, ha az oldat elszíneződött, zavaros, vagy ha nagyobb részecskéket tartalmaz. Előfordulhat, hogy levegőbuborékot lát, ez normális jelenség. **Az injekció beadása előtt nem szükséges a levegőbuborékok eltávolítása.** Levegőbuborékokat tartalmazó oldat bőr alá történő beadása ártalmatlan.

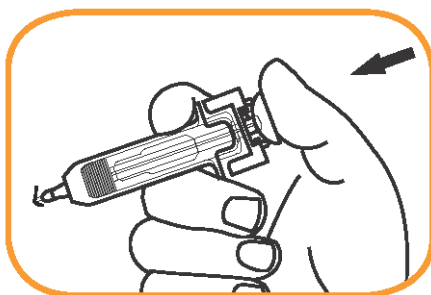
- Egyes vonalban történő húzással távolítsa el a tűről a tűfedő sapkát. Ügyeljen arra, hogy ne érintse meg a tűt, és ne engedje, hogy a tű valamihez hozzáérjen. Az eltávolítás során **NE érintse meg a tűvédőt aktiváló eszközt** (az 1. ábrán 3-as számmal jelölve), **hogy a tűvédő ne hogy túl korán fedje be a tűt.** A tűfedő sapka eltávolítását követően 5 percen belül adja be az injekciót.



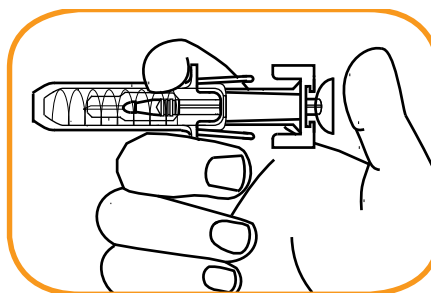
- Finoman fogja össze a megtisztított területen a bőrt az egyik kezével, és tartsa határozottan.
- A másik kezében lévő fecskendőt 45 fokos szögben tartsa a bőrfelszínhez.
- Egy gyors, rövid mozdulattal teljesen szúrja be a tűt a bőrbe.



- Engedje el az összefogott bőrterületet.
- A dugattyú fejét mindaddig tolja előre, amíg a **teljes adagot** be nem adja, és a dugattyú feje a tűvédőt aktiváló eszközbe nem kerül. A fecskendő kiürítése akár 10 másodpercet is igénybe vehet.



- Amikor a fecskendő kiürült, óvatosan húzza ki a tűt a bőrből ugyanabban a szögben, amelyben beszúrta.
- Vegye le a hüvelykujját a dugattyú fejről. Az üres fecskendő és tű **automatikusan visszakerül a tokba**, és ebben a helyzetben lezáródik.
- A biztonsági tűvédő eszköz csak akkor aktiválódik, ha a teljes adag beadásra került.



- Egy gézdarabbal néhány másodpercig gyakoroljon nyomást az injekció beadásának helyére.
 - Ne dörzsölje az injekció beadásának helyét.
 - Egy kisméretű sebtapasszal lefedheti az injekció beadásának helyét, ha ezt szükségesnek tartja.

4. Használat után

- Ne használja újra a fecskendőt.
- Bármely fel nem használt készítményt vagy hulladékot a helyi előírások szerint kell megsemmisíteni.
- Amennyiben kezelőorvosa két injekció beadását írta elő, a 2. ponttól ismétlje meg a lépéseket.

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Cimzia 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban certolizumab-pegol

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

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

A betegájékoztató tartalma:

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

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

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

A Cimzia hatóanyaga a certolizumab-pegol, egy emberi antitest fragmentum. Az antitestek fehérjék, amelyek specifikusan felismernek más fehérjéket és hozzájuk kapcsolódnak. A Cimzia egy bizonyos fehérjéhez, az úgynevezett tumornekrózis faktor alfához (TNF-alfa) kötődik. Ennek eredményeként a TNF-alfa a Cimzia gátlása alá kerül, így csökken a reumatoid artritisz (sokízületi gyulladás), az axiális spondiloartritisz (gerincízületi gyulladás) és a pszoriázisos artritisz során fennálló gyulladás. A TNF-alfa-hoz kötődő gyógyszerkészítményeket TNF-gátlóknak nevezik.

A Cimziát a következő gyulladásoos betegségekben alkalmazzák felnőtteknél:

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

Reumatoid artritisz

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

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

Az Önnek metotrexáttal együtt adott Cimziát az alábbiakra alkalmazzák:

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

Spondilítisz ankilopoetika és a spondilítisz ankilopoetikára jellemző röntgenképet nem mutató axiális spondiloartrítisz

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

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

Pszoriázisos artrítisz

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

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

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

2. Tudnivalók a Cimzia alkalmazása előtt

NE alkalmazza a Cimziát

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

Allergiás (túlérzékenységi) reakciók

- Ha olyan **ALLERGIÁS REAKCIÓKAT** tapasztal, mint a feszülő mellkas, ziháló légzés, szédülés, duzzanat vagy bőrkivetés, hagyja abba a Cimzia alkalmazását és **AZONNAL** lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. E reakciók egy része a Cimzia első alkalmazását követően léphet fel.

Fertőzések

- Ha **VISSZATÉRŐ** vagy **OPPORTUNISTA FERTŐZÉSEI VANNAK** vagy más olyan állapotokban szenved, amelyek növelik a fertőzésveszélyt (pl. immunszuppresszáns-kezelést kap, ezek olyan gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a fertőzésekkel szembeni védekező képességet).
- Ha fertőzésben szenved, továbbá, ha olyan tünetei jelentkeznek, mint pl. a láz, sebek, kimerültség vagy fogászati problémák. Előfordulhat, hogy könnyebben alakulnak ki fertőzések Önnél a Cimzia-kezelés alatt, amibe beletartoznak a súlyos vagy a ritka esetekben akár életveszélyes fertőzések is.

- **TUBERKULÓZIS (TBC)** eseteiről számoltak be a Cimziával kezelt betegeknél, ezért kezelőorvosa a Cimzia-kezelés elindítása előtt ellenőrzi Önnél a tuberkulózisra utaló esetleges jeleket és tüneteket. Ez a vizsgálat magában foglalja a teljes kórtörténetet, mellkasröntgent, és a tuberkulin próbát. A tesztek elvégzését rögzíteni kell az Ön Figyelmeztető betegkártyáján. Ha lappangó (inaktív) tuberkulózist állapítanak meg, előfordulhat, hogy a Cimzia-kezelés előtt megfelelő tuberkulózis-elleni gyógyszereket kell szednie. Ritkán még abban az esetben is felléphet tuberkulózis a kezelés alatt, ha Ön megelőző tuberkulózis-kezelésben részesült. Igen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy olyan személlyel került közeli kapcsolatba, akinek tuberkulózisa volt. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha a tuberkulózis tünetei (állandósult köhögés, fogyás, fásultság vagy enyhe hőemelkedés) vagy bármilyen egyéb fertőzés tünetei jelentkeznek a Cimzia-kezelés alatt vagy azt követően.
- Ha Önnél fennáll annak a kockázata, hogy Ön a **HEPATÍTISZ B VÍRUS (HBV)** vírus hordozója, ténylegesen vírus hordozó vagy aktív **HEPATÍTISZ B VÍRUS (HBV)** fertőzésben szenved, a Cimzia a vírust hordozó személyeknél fokozhatja a kiújulás kockázatát. Amennyiben ez előfordul, hagyja abba a Cimzia alkalmazását. Mielőtt elkezdi a Cimzia-kezelést, kezelőorvosának ki kell vizsgálnia, hogy Ön fertőzött-e HBV-vel.

Szívelégtelenség

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

Daganatok

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

Egyéb betegségek

- A krónikus elzáródásos tüdőbetegségben (COPD) szenvedő vagy erős dohányos betegeknél fokozott lehet a daganatos megbetegedések kockázata a Cimzia-kezelés alatt. Amennyiben Önnél krónikus elzáródásos tüdőbetegsége van vagy erős dohányos, beszélje meg kezelőorvosával, hogy a TNF-gátlókkal végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.
- Ha idegrendszeri megbetegedésben, pl. szklerózis multiplexben szenved, kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy alkalmazhatja-e a Cimziát vagy sem.
- Egyes betegeknél a szervezet nem képes megfelelő mennyiségű olyan vörsejtet termelni, amelyek segítenek leküzdeni a fertőzéseket vagy megállítják a vérzést. Ha belázasodik és a láz nem múlik el, véraláfutások keletkeznek a testén vagy könnyen vérezkennyé válik, továbbá ha nagyon sápadt, azonnal hívja kezelőorvosát. Ebben az esetben kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a kezelést.
- Nem gyakran ugyan, de mégis megjelenhetnek egy lúpusz nevű betegség tünetei (pl. állandósult kiütések, láz, ízületi fájdalom, kimerültség). Ha ilyen tüneteket tapasztal, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a Cimzia-kezelést.

Oltások (vakcinációk)

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

Műtétek és fogászati beavatkozások

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

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és a Cimzia

NE alkalmazza a Cimziát ha a sokízületi gyulladás (reumatoid artrítisz) kezelésére használatos alábbi gyógyszereket kapja:

- anakinra
- abatacept

Ha bármilyen kérdése van, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

A Cimzia együtt alkalmazható a következő gyógyszerekkel:

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

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

Terhesség és szoptatás

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

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő tapasztalat a Cimzia tekintetében. Ezért a Cimzia alkalmazása terhesség alatt nem ajánlott. A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmazni a Cimzia-kezelés ideje alatt és legalább 5 hónapig azt követően.

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

Nem ismert, hogy a Cimzia bejut-e az anyatejbe vagy sem. Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt a Cimzia-kezelés alatt szoptatni kezdené gyermekét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Cimzia nátrium-acetátot és nátrium-kloridot tartalmaz

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

3. Hogyan kell alkalmazni a Cimziát?

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

Rheumatoid artritisz

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

Axiális spondiloartritisz

A **kezdő adag** gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloartritisz) szenvedő felnőtt betegeknél 400 mg, amit a **0., 2. és 4. héten** kell beadni. Ezt követi a kéthetenként adott 200 mg-os (6. héten kezdve) vagy négyhetenként adott 400 mg-os (8. héten kezdve) **fenntartó adagolás**, a kezelőorvosa utasítása szerint.

Pszoriázisos artritisz

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

A Cimziát általában szakorvos vagy egészségügyi dolgozó adja be Önnek. A Cimziát vagy egy (200 mg-os adag) vagy két injekcióként (400 mg-os adag) kapja a bőr alá (szubkután alkalmazva, rövidítés: SC). A készítményt rendszerint a comb vagy a has bőre alá adják be.

A Cimzia injekció előkészítésére és beadására vonatkozó utasítások

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

Amennyiben kezelőorvosa engedélyezte Önnek, hogy saját maga adja be az injekciót, a 7. adag beadása előtt egyeztessen kezelőorvosával annak érdekében, hogy a szakember eldöntse, hatásos-e az Ön esetében a Cimzia vagy másik kezelési módot kell megfontolni.

Ha az előírtnál több Cimziát alkalmazott

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

Ha elfelejtette alkalmazni a Cimziát

Amennyiben kezelőorvosa engedélyével saját magának adja be az injekciót és erről elfeledkezik, adja be a következő Cimzia adagot, amint eszébe jut. Ezután a további injekciókat az előírt időben adja be magának.

Ha idő előtt abbahagyja a Cimzia alkalmazását

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

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

AZONNAL tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket tapasztalja:

- súlyos bőrkiütések, csalánkiütés vagy az allergiás reakció egyéb tünetei (viszketés)
- arc-, kéz- és lábduzzanat (angioödéma)
- nehézlégzés, nyelési nehézség (ezeknek számtalan oka lehet)
- fizikai erőfeszítéskor vagy lefekvéskor jelentkező légszomj vagy a lábak duzzanata (szívelégtelenség)
- vérképzőszervi betegségre utaló olyan tünetek, mint a tartós láz, véraláfutások, vérzések, sápadtság (pánцитопénia, anémia, alacsony vérlemezkeszám, alacsony fehérvérsejtszám).
- súlyos bőrkiütések. Ezek vöröses, céltáblaszerű vagy köralakú foltokként jelenhetnek meg a törzsön, gyakran hólyagokkal a közepükön, előfordulhat bőrhámlás, a száj, a torok, az orr, a nemi szervek és a szemek fekélyei, valamint láz és influenzaszerű tünetek (Stevens-Johnson-szindróma)

A LEHETŐ LEGHAMARABB tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő mellékhatásokat észleli:

- a fertőzés olyan jelei, mint a láz, általános rosszullét, kisebbedés, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés
- gyengeség- és fáradtságérzet
- köhögés
- bizsergés
- zsibbadás
- kettős látás
- kar- vagy lábgyengeség
- nem gyógyuló dudorok vagy nyílt sérülések.

A fenti tünetek az alábbiakban felsorolt, a Cimziával kapcsolatosan megfigyelt mellékhatások következményei is lehetnek:

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- baktériumfertőzések a test bármely tájékán (gennygyülem)
- vírusfertőzések (beleértve a herpeszt, az övsömört és az influenzát is)
- láz
- magas vérnyomás
- bőrkiütés vagy viszketés
- fejfájás (többek között migrén)
- olyan érzékelési zavarok, mint az érzéskiesés, bizsergés, égő érzés
- gyengeségérzet, általános rosszullét
- fájdalom
- vérrendszeri rendellenességek
- májproblémák
- a beadás helyén jelentkező reakciók
- émelygés

Nem gyakori (100-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás állapotok, többek között allergiás orrfolyás (rinitisz) és a gyógyszer által előidézett allergiás reakciók (beleértve az anafilaxiás sokkot is)
- normál szövet elleni antitest
- vérképzőszervi és nyirokrendszeri rák, mint limfóma és leukémia

- tömör szerv daganatok
- bőrdaganatok, rákot megelőző bőrelváltozások
- jóindulatú (nem rákos) daganatok és ciszták (beleértve a bőr daganatait is)
- szívproblémák, beleértve a szívizom gyengülését, szívelégtelenséget, szívrohamot, a kellemetlen mellkasi érzést, illetve mellkasi nyomást, szívritmuszavart többek között a rendszertelen szívverést is
- vizenyő (az arc vagy a lábak duzzanata)
- lúpusz (immunrendszeri/kötőszöveti betegség) tünetei (izomfájdalom, bőrkiütés, fényérzékenység és láz)
- érgyulladás
- szepszis (súlyos fertőzés, amely szervkárosodáshoz, sokkhoz és akár halálhoz is vezethet)
- tuberkulózis fertőzés
- gombás fertőzések (akkor fordulnak elő, amikor a szervezet fertőzésekkel szembeni védelme meggyengül)
- légzőrendszeri betegségek és gyulladások (többek között asztma, légszomj, köhögés, az orrüreg eltömődése, mellhártyagyulladás vagy nehézlégzés)
- hasi problémák, többek között folyadékgyülem a hasüregben, fekélyek (beleértve a szájfekélyt is), a bélfal kilyukadása (perforáció), puffadás, gyulladás, gyomorégés, gyomorrontás, szájszárazság
- epeproblémák
- izomproblémák, többek között emelkedett izomenzim-szintek
- a vér különböző sószintjeinek változásai
- változások a vér koleszterin- és zsírszintjében
- vérrögképződés a vénákban vagy a tüdőben
- vérzések vagy vérálfutások
- a vörösvérsejtek számának változása, amibe beletartozik az alacsony vörösvérsejtszám (anémia), alacsony vérlemezkészám vagy a vérlemezkék számának növekedése
- nyirokcsomó duzzanat
- influenzaszerű tünetek, hidegrázás, megváltozott hőérzékelés, éjszakai veritékezés, bőrpír
- szorongás és hangulatzavarok, pl. depresszió, az étvágy változása, a testtömeg változásai
- fülcsengés
- forgó jellegű szédülés (vertigo)
- ájulásérzet, eszméletvesztés
- a végtagokban jelentkező idegrendszeri betegségek, többek között érzéketlenség, bizsergés, égő érzés, szédülés, végtagremegés (tremor)
- bőrbetegségek, pl. újonnan kialakuló vagy súlyosbodó pikkelysömör, bőrgyulladás (például ekcéma), verítékmirigy betegségek, fekélyek, fényérzékenység, faggyúmirigy-gyulladás, vérálfutás, hajhullás, a bőr elszíneződése, körömleválás, száraz bőr és sérülések
- lassú sebgyógyulás
- vese és húgyúti problémák, beleértve a veseműködés károsodását, vér megjelenését a vizeletben, és a vizeletrendellenességeket
- a menstruációs ciklus (havi vérzés) zavarai, többek között a vérzés elmaradása vagy nagyfokú, illetve rendszertelen vérzés
- az emlő betegségei
- a szem- és szemhéj gyulladása, látászavarok, könnyelválasztási zavarok,
- a vér néhány paraméterének emelkedése (a vér alkalikus-foszfát szint emelkedése)
- megnyúlt véralvadási (koagulációs) idő

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- gyomor-bélrendszeri rák, melanóma (bőrdaganat),
- tüdőgyulladás (intersticiális tüdőbetegség, pneumonítisz)
- szélütés (sztrók), érelzáródás (arterioszklerózis), rossz vérkeringés, aminek következtében a láb és a kéz ujjai zsibbadnak és kiféhérednek (Raynaud-féle jelenség), tarka lilás bőrelszíneződés, a bőrfelszín közelében lévő kis vénák láthatóvá válhatnak
- szívburokgyulladás
- szívritmuszavar

- a lép megnagyobbodása
- a vörösvértestek tömegének növekedése
- a fehérvérsejtek alakjának rendellenességei
- epekőképződés
- veseproblémák (beleértve a vesegyulladást)
- immunrendszeri zavarok, pl. szarkoidózis (bőrkiütés, ízületi fájdalom, láz), szérumbetegség, a zsírszövet gyulladása, angioneurotikus ödéma (az ajkak, az arc a torok duzzanata)
- pajzsmirigy megbetegedések (golyva, fáradtság, fogyás)
- a vasszintek emelkedése a szervezetben
- a vér húgysavszintjének emelkedése
- öngyilkossági kísérlet, mentális károsodás, delírium
- hallóideg-, szemideg vagy arcidegyulladás, koordinációs- vagy egyensúlyzavar.
- fokozott bélmozgások
- sipoly (két szerv közötti járat) (bárhol kialakulhat)
- a szájüreg megbetegedései, többek között nyeléskor jelentkező fájdalom
- bőrleválás, hólyagképződés, a haj állagának változásai
- szexuális zavarok
- görcsroham
- dermatomiozitisnek nevezett állapot romlása (bőrkiütésnek néz ki, amelyet izomgyengeség kísér)
- Stevens-Johnson-szindróma (súlyos bőrbetegség, amelynek korai tünetei közé tartozik a rossz közérzet, a láz, a fejfájás és a bőrkiütés)
- gyulladáshoz vezető bőrkiütés (eritéma multiforme)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg):

- szklerózis multiplex*
- Guillain-Barré szindróma*
- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egyik fajtája)*

*Ezek a mellékhatások erre a gyógyszerosztályra vonatkoznak, a Cimziával kapcsolatos előfordulási gyakoriság azonban nem ismert.

Egyéb mellékhatások

Amikor a Cimziát egyéb betegségek kezelésére alkalmazták a következő, nem gyakori mellékhatások jelentkeztek:

- emésztőrendszeri szűkület (sztenózis)
- emésztőrendszeri elzáródás
- az általános fizikai állapot romlása
- spontán vetélés
- azoospermia (nem termelődnek hímivarsejtek)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Cimziát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson és az injekciós tollon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

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

Nem fagyasztható!

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

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat elszíneződött, zavaros, vagy ha részecskéket lát benne,

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Cimzia?

- A készítmény hatóanyaga a certolizumab-pegol. Az előretöltött injekciós toll 200 mg certolizumab-pegolt tartalmaz, egy milliliterben.
- Egyéb összetevők: nátrium-acetát, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz. (lásd 2. pont „A Cimzia nátrium-acetátot és nátrium-kloridot tartalmaz”).

Milyen a Cimzia külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Cimzia oldatos injekcióként (injekció) felhasználásra kész, előretöltött injekciós tollban (AutoClicks) áll rendelkezésre. Az oldat külleme a tisztától az opálosig, a színtelentől a sárgáig terjed.

Egy Cimzia csomag tartalma:

- az oldatot tartalmazó, két AutoClicks előretöltött injekciós toll
- két alkoholos törlő (az injekció kiválasztott beadási helyének fertőtlenítésére).

2 előretöltött injekciós tollat és két alkoholos törlőt tartalmazó csomagolás, 6 előretöltött injekciós tollat (3 csomagban, csomagonként 2 injekciós toll) és 6 alkoholos törlőt (3 csomagban, csomagonként 2 törlő) tartalmazó, illetve 10 előretöltött injekciós tollat (5 csomagban, csomagonként 2 injekciós toll) és 10 alkoholos törlőt (5 csomagban, csomagonként 2 törlő) tartalmazó gyűjtőcsomagolás kiszerezés van forgalomban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

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

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

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

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

UCB Pharma Ltd.
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ/HH}

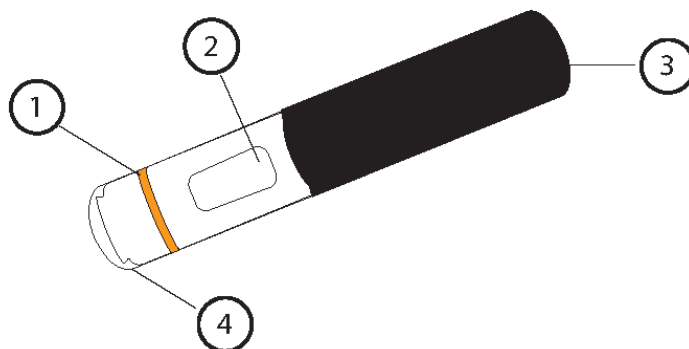
Egyéb információforrások

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

AZ ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLLBAN LÉVŐ CIMZIA INJEKCIÓ HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Megfelelő képzés után a beteg saját magának is beadhatja az injekciót, illetve más, például egy családtag vagy barát is beadhatja a gyógyszert. Az alábbi utasítások ismertetik azt, hogy miként kell beadni a Cimzia előretöltött injekciós tollat (AutoClicks). Kérjük, alaposan olvassa el az utasításokat és lépésről-lépésre kövesse azokat. Az öninjekciózás technikáját kezelőorvosa vagy egy egészségügyi dolgozó fogja betanítani Önnek. Ne kísérelje meg az öninjekciózást, amíg teljesen biztos abban, hogy pontosan megértette miként kell előkészíteni és beadni az injekciót.

Alább látható az AutoClicks előretöltött injekciós toll ábrája.



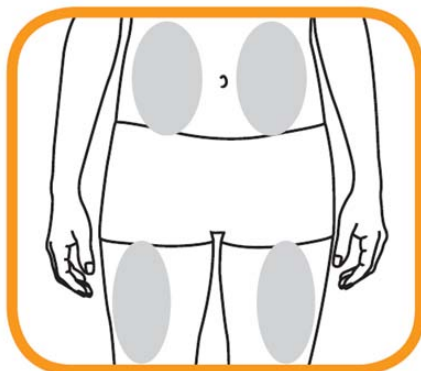
1. Narancssárga sáv
2. Ellenőrző ablak
3. Fekete markolat
4. Átlátszó kupak

1. Összeállítás

- Alaposan mossa meg a kezét.
- Vegye ki a Cimzia csomagot a hűtőszekrényből.
 - Ha a csomagolás zárása hiányzik vagy sérült – ne használja és forduljon gyógyszerészéhez.
- A következő tartozékokat vegye ki a Cimzia csomagolásából és helyezze őket egy tiszta sima felületre:
 - Egy vagy 2 darab AutoClicks előretöltött injekciós tollat z előírt adagtól függően.
 - Egy vagy 2 darab alkoholos törlőt.
- Ellenőrizze a lejárat dátumot az injekciós tollon és a csomagoláson. A csomagoláson és az injekciós tollon feltüntetett lejárat idő (EXP) után ne alkalmazza a Cimziát. A lejárat idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hagyja, hogy elérje a szobahőmérsékletet. Ez 30-45 percet vesz igénybe. Ez csökkenti az injekció beadásakor jelentkező kellemetlen érzést.
 - Ne melegítse a gyógyszert! Hagyja magától felmelegedni!
 - Ne vegye le a kupakot amíg nem készült fel a beadásra.
- Alaposan mossa meg a kezét.

2. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése

- A combján vagy a hasán válasszon ki egy területet.



- Minden egyes új injekciót az előzőtől eltérő helyre kell beadni.
 - Ne adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr vörös, véraláfutásos vagy kemény.
 - A csomagolásban talált alkoholos törülkövvel törölje le az injekció beadásának helyét. A műveletet belülről kifelé irányuló, körkörös mozdulatokkal végezze.
 - Az injekció beadása előtt mást ne érintse meg ezt a területet.

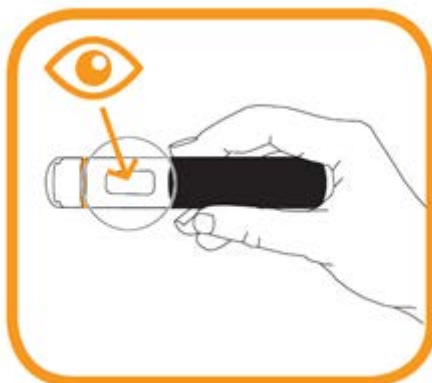
3. Az injekció beadása

- Az AutoClicks előretöltött injekciós tollat úgy tervezték, hogy pontosan és biztonságosan működjön. Azonban, ha az alábbi lépések bármelyikét elrontja, és/vagy bizonytalan a beadás módjával kapcsolatban, keresse fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- Ne rázza fel az előretöltött injekciós tollat.

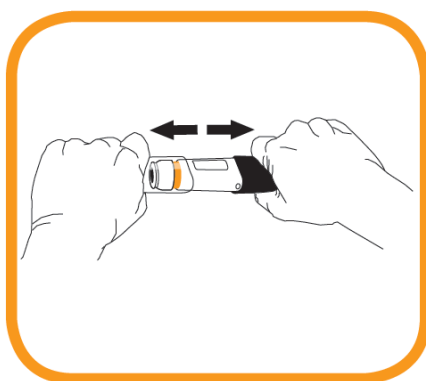


Ellenőrizze a gyógyszert az injekciós toll oldalán lévő ellenőrző ablakon.

- Ne használja fel az előretöltött injekciós tollat, ha az oldat elszíneződött, zavaros, vagy ha nagyobb részecskéket tartalmaz.
- Előfordulhat, hogy levegőbuborékokat lát, ez normális jelenség. Levegőbuborékokat tartalmazó oldat bőr alá történő beadása ártalmatlan.



- Fogja meg egy kézzel erősen az előretöltött injekciós tűt a fekete markolatnál.
- A másik kezével markolja meg a kupakot, és vegye le.



- Kupak eltávolítását követően 5 percen belül adja be az injekciót. **Ne helyezze vissza a kupakot!**
- Bár nem látható, a tű hegye szabadon van. Ne próbálja meg megfogni a tűt, mivel ezzel aktiválhatja az előretöltött injekciós tollat.
- Tartsa az injekciós tollat merőlegesen (90 fokos szögben) a bőréhez, amit előzőleg megtisztított (az injekció beadási helye).



- Nyomja az injekciós tollat erősen a bőréhez. Az injekció akkor kezdődik, amikor az első kattantást hallja, és a narancssárga sáv az injekciós toll alján eltűnik.



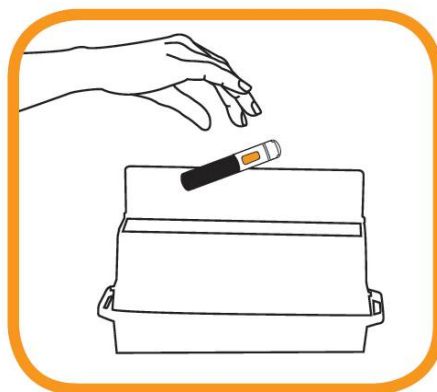
- Tartsa az injekciós tűt a helyén erősen lenyomva, amíg egy második kattantás hallatszik, és az ellenőrző ablak narancssárga lesz. Ez eltarthat 15 másodpercig is. Ekkor az injekció beadása befejeződött. Ha az ellenőrző ablak narancssárgára változik, és egy második kattantást hall, az injekció befejeződött. Ha bizonytalan a beadás módjával kapcsolatban, keresse fel kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ne próbálja meg megismételni a beadást anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.



- A tű automatikusan vissza fog ugrani az üres injekciós tollba. Ne próbálja meg megfogni a tűt.
- A használt injekciós tollat az injekciós toll merőleges kihúzásával óvatosan el tudja távolítani a bőrből.
- Nyomjon egy darab gézt néhány másodpercig az injekció helyére.
 - Ne dörzsölje az injekció helyét.
 - Ha szükséges, az injekció helyét takarja el egy sebtapasszal.

4. Használat után

- Ne használja újra az injekciós tollat. Nem szükséges visszatenni a kupakot.
- Az injekció beadása után a használt injekciós tollat azonnal dobja ki az erre a célra rendszeresített speciális konténerbe, ahogyan azt kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész Önnek elmagyarázta.



- A konténert tartsa gyermekektől elzárva.
- Amennyiben kezelőorvosa két injekció beadását írta elő, a 2. ponttól ismétlje meg a lépéseket.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Cimzia 200 mg oldatos injekció dózisadagoló patronban certolizumab-pegol

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

A Cimzia hatóanyaga a certolizumab-pegol, egy emberi antitest fragmentum. Az antitestek fehérjék, amelyek specifikusan felismernek más fehérjéket és hozzájuk kapcsolódnak. A Cimzia egy bizonyos fehérjéhez, az úgynevezett tumornekrozis faktor alfához (TNF-alfa) kötődik. Ennek eredményeként a TNF-alfa a Cimzia gátlása alá kerül, így csökken a reumatoid artritisz (sokízületi gyulladás), az axiális spondiloartritisz (gerincízületi gyulladás) és a pszoriázisos artritisz során fennálló gyulladás. A TNF-alfa-hoz kötődő gyógyszerkészítményeket TNF-gátlóknak nevezik.

A Cimziát a következő gyulladásoos betegségekben alkalmazzák felnőtteknél:

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

Reumatoid artritisz

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

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

Az Önnek metotrexáttal együtt adott Cimziát az alábbiakra alkalmazzák:

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

Spondilítisz ankilopoetika és a spondilítisz ankilopoetikára jellemző röntgenképet nem mutató axiális spondiloartrítisz

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

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

Pszoriázisos artrítisz

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

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

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

2. Tudnivalók a Cimzia alkalmazása előtt

NE alkalmazza a Cimziát

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

Allergiás (túlérzékenységi) reakciók

- Ha olyan **ALLERGIÁS REAKCIÓKAT** tapasztal, mint a feszülő mellkas, ziháló légzés, szédülés, duzzanat vagy bőrkiütés, hagyja abba a Cimzia alkalmazását és **AZONNAL** lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. E reakciók egy része a Cimzia első alkalmazását követően léphetett fel.

Fertőzések

- Ha **VISSZATÉRŐ** vagy **OPPORTUNISTA FERTŐZÉSEI VANNAK** vagy más olyan állapotokban szenved, amelyek növelik a fertőzésveszélyt (pl. immunszuppresszáns-kezelést kap, ezek olyan gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a fertőzésekkel szembeni védekező képességet).
- Ha fertőzésben szenved, továbbá, ha olyan tünetei jelentkeznek, mint pl. a láz, sebek, kimerültség vagy fogászati problémák. Előfordulhat, hogy könnyebben alakulnak ki fertőzések Önnél a Cimzia-kezelés alatt, amibe beletartoznak a súlyos vagy a ritka esetekben akár életveszélyes fertőzések is.

- **TUBERKULÓZIS (TBC)** eseteiről számoltak be a Cimziával kezelt betegeknél, ezért kezelőorvosa a Cimzia-kezelés elindítása előtt ellenőrzi Önnél a tuberkulózisra utaló esetleges jeleket és tüneteket. Ez a vizsgálat magában foglalja a teljes kórtörténetet, mellkasröntgent, és a tuberkulin próbát. A tesztek elvégzését rögzíteni kell az Ön Figyelmeztető betegkártyáján. Ha lappangó (inaktív) tuberkulózist állapítanak meg, előfordulhat, hogy a Cimzia-kezelés előtt megfelelő tuberkulózis-elleni gyógyszereket kell szednie. Ritkán még abban az esetben is felléphet tuberkulózis a kezelés alatt, ha Ön megelőző tuberkulózis-kezelésben részesült. Igen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy olyan személlyel került közeli kapcsolatba, akinek tuberkulózisa volt. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha a tuberkulózis tünetei (állandósult köhögés, fogyás, fásultság vagy enyhe hőemelkedés) vagy bármilyen egyéb fertőzés tünetei jelentkeznek a Cimzia-kezelés alatt vagy azt követően.
- Ha Önnél fennáll annak a kockázata, hogy Ön a **HEPATÍTISZ B VÍRUS (HBV)** vírus hordozója, ténylegesen vírus hordozó vagy aktív **HEPATÍTISZ B VÍRUS (HBV)** fertőzésben szenved, a Cimzia a vírust hordozó személyeknél fokozhatja a kiújulás kockázatát. Amennyiben ez előfordul, hagyja abba a Cimzia alkalmazását. Mielőtt elkezdi a Cimzia-kezelést, kezelőorvosának ki kell vizsgálnia, hogy Ön fertőzött-e HBV-vel.

Szívelégtelenség

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

Daganatok

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

Egyéb betegségek

- A krónikus elzáródásos tüdőbetegségben (COPD) szenvedő vagy erős dohányos betegeknél fokozott lehet a daganatos megbetegedések kockázata a Cimzia-kezelés alatt. Amennyiben Önnél krónikus elzáródásos tüdőbetegsége van vagy erős dohányos, beszélje meg kezelőorvosával, hogy a TNF-gátlókkal végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.
- Ha idegrendszeri megbetegedésben, pl. szklerózis multiplexben szenved, kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy alkalmazhatja-e a Cimziát vagy sem.
- Egyes betegeknél a szervezet nem képes megfelelő mennyiségű olyan vérséjtet termelni, amelyek segítenek leküzdeni a fertőzéseket vagy megállítják a vérzést. Ha belázasodik és a láz nem múlik el, véraláfutások keletkeznek a testen vagy könnyen vérezkennyé válik, továbbá ha nagyon sápadt, azonnal hívja kezelőorvosát. Ebben az esetben kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a kezelést.
- Nem gyakran ugyan, de mégis megjelenhetnek egy lúpusz nevű betegség tünetei (pl. állandósult kiütések, láz, ízületi fájdalom, kimerültség). Ha ilyen tüneteket tapasztal, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a Cimzia-kezelést.

Oltások (vakcinációk)

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

Műtétek és fogászati beavatkozások

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

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és a Cimzia

NE alkalmazza a Cimziát ha a sokízületi gyulladás (reumatoid artrítisz) kezelésére használatos alábbi gyógyszereket kapja:

- anakinra
- abatacept

Ha bármilyen kérdése van, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

A Cimzia együtt alkalmazható a következő gyógyszerekkel:

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

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

Terhesség és szoptatás

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

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő tapasztalat a Cimzia tekintetében. Ezért a Cimzia alkalmazása terhesség alatt nem ajánlott. A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmazni a Cimzia-kezelés ideje alatt és legalább 5 hónapig azt követően.

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

Nem ismert, hogy a Cimzia bejut-e az anyatejbe vagy sem. Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt a Cimzia-kezelés alatt szoptatni kezdené gyermekét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Cimzia nátrium-acetátot és nátrium-kloridot tartalmaz

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

3. Hogyan kell alkalmazni a Cimziát?

A Cimziát kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnek, kórházban vagy klinikán.

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

Rheumatoid artritisz

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

Axiális spondiloartritisz

A **kezdő adag** gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloartritisz) szenvedő felnőtt betegeknél 400 mg amit a **0., 2. és 4. héten** kell beadni. Ezt követi a kéthetenként adott 200 mg-os (6. héten kezdve) vagy négyhetenként adott 400 mg-os (8. héten kezdve) **fenntartó adagolás**, a kezelőorvosa utasítása szerint.

Pszoriázisos artritisz

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

A Cimziát általában szakorvos vagy egészségügyi dolgozó adja be Önnek. A Cimziát vagy egy (200 mg-os adag) vagy két injekcióként (400 mg-os adag) kapja a bőr alá (szubkután alkalmazva, rövidítva SC). A készítményt rendszerint a comb vagy a has bőre alá adják be.

A Cimzia injekció előkészítésére és beadására vonatkozó utasítások

A Cimzia oldatos injekció dózisdagoló patronban (a továbbiakban „gyógyszer” alatt is dózisdagoló patronként kell érteni) az „ava” nevezetű elektromechanikus injekciós eszköz segítségével történő egyszeri használatra készült. Megfelelő képzést követően kezelőorvosa engedélyezheti, hogy Ön saját magának adja be a Cimzia injekciót. Kérjük, olvassa el a betegájékoztató végén lévő utasításokat és az „ava” nevezetű injekciós eszköz felhasználói kézikönyvében szereplő útmutatásokat arról, hogy miként kell beadni a Cimziát. Kövesse pontosan az ott leírt utasításokat.

Amennyiben kezelőorvosa engedélyezte Önnek, hogy saját maga adja be az injekciót, a 7. adag beadása előtt egyeztessen kezelőorvosával annak érdekében, hogy a szakember eldöntse, hatásos-e az Ön esetében a Cimzia vagy másik kezelési módot kell megfontolni.

Ha az előírtnál több Cimziát alkalmazott

Mivel ezt a gyógyszert kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek, ezért valószínűtlen, hogy túlságosan nagy adagot kap. Mindig vigye magával a Figyelmeztető betegkártyát.

Ha elfelejtette alkalmazni a Cimziát

Amennyiben kezelőorvosa engedélyével saját magának adja be az injekciót és erről elfeledkezik, adja be a következő Cimzia adagot, amint eszébe jut és beszéljen kezelőorvosával. Ezután a további injekciókat az előírt időben adja be magának.

Ha idő előtt abbahagyja a Cimzia alkalmazását

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

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

AZONNAL tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket tapasztalja:

- súlyos bőrkiütések, csalánkiütés vagy az allergiás reakció egyéb tünetei (viszketés)
- arc-, kéz- és lábduzzanat (angioödéma)
- nehézlégzés, nyelési nehézség (ezeknek számtalan oka lehet)
- fizikai erőfeszítéskor vagy lefekvéskor jelentkező légszomj vagy a lábak duzzanata (szívelégtelenség)
- vérképzőszervi betegségekre utaló olyan tünetek, mint a tartós láz, véraláfutások, vérzések, sápadtság (páncitopénia, anémia, alacsony vérlemezkeszám, alacsony fehérvérsejtszám).
- súlyos bőrkiütések. Ezek vöröses, céltáblaszerű vagy köralakú foltokként jelenhetnek meg a törzsön, gyakran hólyagokkal a közepükön, előfordulhat bőrhámlás, a száj, a torok, az orr, a nemi szervek és a szemek fekélyei, valamint láz és influenzaszerű tünetek (Stevens-Johnson-szindróma)

A LEHETŐ LEGHAMARABB tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő mellékhatásokat észleli:

- a fertőzés olyan jelei, mint a láz, általános rosszullét, kisebbedés, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés
- gyengeség- és fáradtságérzet
- köhögés
- bizsergés
- zsibbadás
- kettős látás
- kar- vagy lábgyengeség
- nem gyógyuló dudorok vagy nyílt sérülések.

A fenti tünetek az alábbiakban felsorolt, a Cimziával kapcsolatosan megfigyelt mellékhatások következményei is lehetnek:

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- baktériumfertőzések a test bármely tájékán (gennygyülem)
- vírusfertőzések (beleértve a herpeszt, az övsömört és az influenzát is)
- láz
- magas vérnyomás
- bőrkiütés vagy viszketés
- fejfájás (többek között migrén)
- olyan érzékelési zavarok, mint az érzéskiesés, bizsergés, égő érzés
- gyengeségérzet, általános rosszullét
- fájdalom
- vérrendszeri rendellenességek
- májproblémák
- a beadás helyén jelentkező reakciók

- émelygés

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás állapotok, többek között allergiás orrfolyás (rinitisz) és a gyógyszer által előidézett allergiás reakciók (beleértve az anafilaxiás sokkot is)
- normál szövet elleni antitest
- vérképzőszervi és nyirokrendszeri rák, mint limfóma és leukémia
- tömör szerv daganatok
- bőrdaganatok, rákot megelőző bőrelváltozások
- jóindulatú (nem rákos) daganatok és ciszták (beleértve a bőr daganatait is)
- szívproblémák, beleértve a szívizom gyengülését, szívelégtelenséget, szívrohamot, a kellemetlen mellkasi érzést, illetve mellkasi nyomást, szívritmuszavart többek között a rendszertelen szívverést is
- vizenyő (az arc vagy a lábak duzzanata)
- lúpusz (immunrendszeri/kötőszöveti betegség) tünetei (izomfájdalom, bőrkiütés, fényérzékenység és láz)
- érgyulladás
- szepszis (súlyos fertőzés, amely szervkárosodáshoz, sokkhoz és akár halálhoz is vezethet)
- tuberkulózis fertőzés
- gombás fertőzések (akkor fordulnak elő, amikor a szervezet fertőzésekkel szembeni védelme meggyengül)
- légzőrendszeri betegségek és gyulladások (többek között asztma, légszomj, köhögés, az orrüreg eltömődése, mellhártyagyulladás vagy nehézlégzés)
- hasi problémák, többek között folyadékgyülem a hasüregben, fekélyek (beleértve a szájfekélyt is), a bélfal kilyukadása (perforáció), puffadás, gyulladás, gyomorégés, gyomorrontás, szájszárazság
- epeproblémák
- izomproblémák, többek között emelkedett izomenzim-szintek
- a vér különböző sószintjeinek változásai
- változások a vér koleszterin- és zsírszintjében
- vérrögképződés a vénákban vagy a tüdőben
- vérzések vagy véraláfutások
- a vörösvérsejt számának változása, amibe beletartozik az alacsony vörösvérsejtszám (anémia), alacsony vérlemezkesszám vagy a vérlemezkék számának növekedése
- nyirokcsomó duzzanat
- influenzaszerű tünetek, hidegrázás, megváltozott hőérzékelés, éjszakai veritékezés, bőrpír
- szorongás és hangulatzavarok, pl. depresszió, az étvágy változása, a testtömeg változásai
- fülsengés
- forgó jellegű szédülés (vertigo)
- ájulásérzet, eszméletvesztés
- a végtagokban jelentkező idegrendszeri betegségek, többek között érzéketlenség, bizsergés, égő érzés, szédülés, végtagremegés (tremor)
- bőrbetegségek, pl. újonnan kialakuló vagy súlyosbodó pikkelysömör, bőrgyulladások (például ekcéma), verítékmirigy betegségek, fekélyek, fényérzékenység, faggyúmirigy-gyulladás, véraláfutás, hajhullás, a bőr elszíneződése, körömleválás, száraz bőr és sérülések
- lassú sebgyógyulás
- vese és húgyúti problémák, beleértve a veseműködés károsodását, vér megjelenését a vizeletben, és a vizeletrendellenességeket
- a menstruációs ciklus (havi vérzés) zavarai, többek között a vérzés elmaradása vagy nagyfokú, illetve rendszertelen vérzés
- az emlő betegségei
- a szem- és szemhéj gyulladása, látászavarok, könnyelválasztási zavarok,
- a vér néhány paraméterének emelkedése (a vér alkalikus-foszfátáz szint emelkedése)
- megnyúlt véralvadási (koagulációs) idő

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- gyomor-bélrendszeri rák, melanóma (bőrdaganat),
- tüdőgyulladás (intersticiális tüdőbetegség, pneumonítisz),
- szélütés (sztrók), érelzáródás (arterioszklerózis), rossz vérkeringés, aminek következtében a láb és a kéz ujjai zsibbadnak és kifehérednek (Raynaud-féle jelenség), tarka lilás bőrelszíneződés, a bőrfelszín közelében lévő kis vénák láthatóvá válhatnak
- szívburokgyulladás
- szívritmuszavar
- a lép megnagyobbodása
- a vörösvértestek tömegének növekedése
- a fehérvérsejtek alakjának rendellenességei
- epekőképződés
- veseproblémák (beleértve a vesegyulladást)
- immunrendszeri zavarok, pl. szarkoidózis (bőrkiütés, ízületi fájdalom, láz), szérumbetegség, a zsírszövet gyulladása, angioneurotikus ödéma (az ajkak, az arc a torok duzzanata)
- pajzsmirigy megbetegedések (golyva, fáradtság, fogyás)
- a vasszintek emelkedése a szervezetben
- a vér húgysavszintjének emelkedése
- öngyilkossági kísérlet, mentális károsodás, delírium
- hallóideg-, szemideg vagy arcideggyulladás, koordinációs- vagy egyensúlyzavar.
- fokozott bélmozgások
- sipoly (két szerv közötti járat) (bárhol kialakulhat)
- a szájüreg megbetegedései, többek között nyeléskor jelentkező fájdalom
- bőrleválás, hólyagképződés, a haj állagának változásai
- szexuális zavarok
- görcsroham
- dermatomiozitisznek nevezett állapot romlása (bőrkiütésnek néz ki, amelyet izomgyengeség kísér)
- Stevens-Johnson-szindróma (súlyos bőrbetegség, amelynek korai tünetei közé tartozik a rossz közérzet, a láz, a fejfájás és a bőrkiütés)
- gyulladássos bőrkiütés (eritéma multiforme)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg):

- szklerózis multiplex*
- Guillain-Barré szindróma*
- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egyik fajtája)*

*Ezek a mellékhatások erre a gyógyszerosztályra vonatkoznak, a Cimziával kapcsolatos előfordulási gyakoriság azonban nem ismert.

Egyéb mellékhatások

Amikor a Cimziát egyéb betegségek kezelésére alkalmazták a következő, nem gyakori mellékhatások jelentkeztek:

- emésztőrendszeri szűkület (sztenózis)
- emésztőrendszeri elzáródás
- az általános fizikai állapot romlása
- spontán vetélés
- azoospermia (nem termelődnek hímivarsejtek)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön

is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Cimziát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson és a dózisadagoló patronon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

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

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében dózisadagoló patronot tartsa a dobozában.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat elszíneződött, zavaros, vagy ha részecskéket lát benne,

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Cimzia?

- A készítmény hatóanyaga a certolizumab-pegol. A dózisadagoló patron 200 mg certolizumab-pegolt tartalmaz, egy milliliterben.
- Egyéb összetevők: nátrium-acetát, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz. (lásd 2. pont „A Cimzia nátrium-acetátot és nátrium-kloridot tartalmaz”).

Milyen a Cimzia külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Cimzia oldatos injekcióként (injekció) felhasználásra kész, dózisadagoló patronban áll rendelkezésre. A dózisadagoló patronot az „ava” nevezetű elektromechikus eszközzel ke beadni. Az eszköz külön csomagban áll rendelkezésre. Az oldat külleme a tisztától az opálosig, a színtelentől a sárgáig terjed.

Egy Cimzia csomag tartalma:

- két az oldatot tartalmazó, dózisadagoló patron
- két alkoholos törlő (az injekció kiválasztott beadási helyének fertőtlenítésére).

2 dózisadagoló patronot és két alkoholos törlőt tartalmazó csomagolás. 6 dózisadagoló patronot (3 csomagban, csomagonként 2 dózisadagoló patron) és 6 alkoholos törlőt (3 csomagban, csomagonként 2 törlő) tartalmazó, illetve 10 dózisadagoló patronot (5 csomagban, csomagonként 2 dózisadagoló patron) és 10 alkoholos törlőt (5 csomagban, csomagonként 2 törlő) tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgium

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

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

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

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

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

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

UCB Pharma Ltd.
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ/HH}

Egyéb információforrások

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

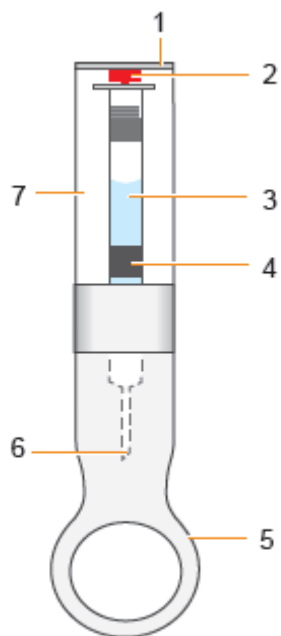
A következő információk csak orvosoknak és egészségügyi szakembereknek szólnak:

A CIMZIA INJEKCIÓ DÓZISADAGOLÓ PATRONNAL TÖRTÉNŐ HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**Fontos információk:**

Figyelmesen olvassa el az alábbi utasításokat, melyek ismertetik, hogyan kell beadni a dózisadagoló patronban levő Cimzia injekciót. A továbbiakban „gyógyszer” alatt is dózisadagoló patronra kell érteni.

- A gyógyszert az „ava” nevezetű elektromechikus eszközzel kell beadni. Az eszköz külön csomagban áll rendelkezésre
- Az „ava” nevezetű injekciós eszköz felhasználói kézikönyvében szereplő útmutatásokat is figyelmesen el kell olvasnia!
- Saját magának is beadhatja az injekciót, vagy valaki más (gondozója) is beadhatja Önnek.
- Megfelelő képzést követően kezelőorvosa engedélyezheti, hogy Ön saját magának adja be az injekciót.
- Kezelőorvosa vagy egy egészségügyi szakember ismertetik azt, hogy miként kell beadni ezt a gyógyszert.
- Ha valamiben nem biztos kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.



Gyógyszer: dózisadagoló patron



1. Zárókupak
2. Gyógyszerszint jelző
3. Fecskendő
4. Gyógyszer információs csip
5. Tűvédő kupak
6. Tű (a kupakon belül)
7. A gyógyszer külső burka

Injekciós eszköz: „ava”



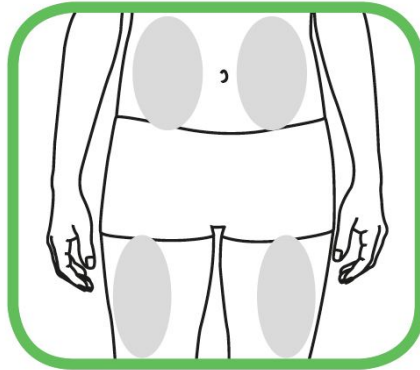
1.  Be/Ki gomb
2.  Start/Szünet gomb
3. Patron/injekció fogadónylása
4. Bőrszenzor (a bőrszenzor érzékeli, ha az injekció kimeneteli nyílása teljesen érintkezik a bőrrel)
5. Görgő (az injekció sebességének beállításához)
6. Kijelző
7. Mikro-USB csatlakozó

1. Összeállítás

- Vegye ki a Cimzia csomagot a hűtőszekrényből.
 - Ha a csomagolás zárása hiányzik vagy sérült – ne használja, forduljon gyógyszerészához.
- A következő tartozékokat vegye ki a Cimzia csomagolásából, és helyezze őket egy tiszta sima felületre:
 - Egy vagy két darab gyógyszeres patron az előírt adagtól függően.
 - Egy vagy két darab alkoholos törlőt.
- Ellenőrizze a lejárat dátumot a gyógyszeren és a csomagoláson. A csomagoláson és a gyógyszeren feltüntetett lejárat idő (EXP) után ne alkalmazza a Cimziát. A lejárat idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Engedje, hogy a gyógyszer elérje a szobahőmérsékletet. Ez 30-45 percet vesz igénybe. Ez csökkenti az injekció beadásával járó kellemetlenséget.
 - Ne próbálja meg melegíteni a gyógyszert. Hagyja magától felmelegedni.
 - Egy száraz ruhával törölje le a patron külsejére lecsapódott párát.
- Ne vegye le a tűvédő kupakot, amíg nem készült fel a beadásra.
- Alaposan mossa meg a kezét!


2. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése

- A combján vagy a hasán válasszon ki egy területet.



- Minden egyes új injekciót az előzőtől eltérő helyre kell beadni.
 - Ne adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr vörös, véraláfutásos vagy kemény!
 - A csomagolásban talált alkoholos törlővel törölje le az injekció beadásának helyét. A műveletet belülről kifelé irányuló, körkörös mozdulatokkal végezze.
 - Az injekció beadása előtt már ne érintse meg ezt a területet.

3. Az injekció beadása

- Ha bizonytalan, hogyan kell az injekciót beadnia, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- Ne rázza fel a gyógyszert!
- Ne használja fel a gyógyszert, ha a csomagolásból történő kivétel során azt leejtette!
- Az „ava” bekapcsolása
 - Nyomja meg a  (Be/ki) gombot 1 másodpercig vagy amíg a kijelző világítani kezd, és egy hangjelzést hall.
 - A kijelzőn két másodpercig megjelenik a „Hello” felirat – ez azt jelenti, hogy az „ava” bekapcsolt állapotban van
- Az „ava” ezután jelzi:
 - A jelenlegi adagját és azt, hogy milyen gyakran kell beadnia az injekciót.
 - Ezután a következő üzenet jelenik meg: „Ellenőrizze, majd helyezze be gyógyszert!” („Inspect and then insert medication”)



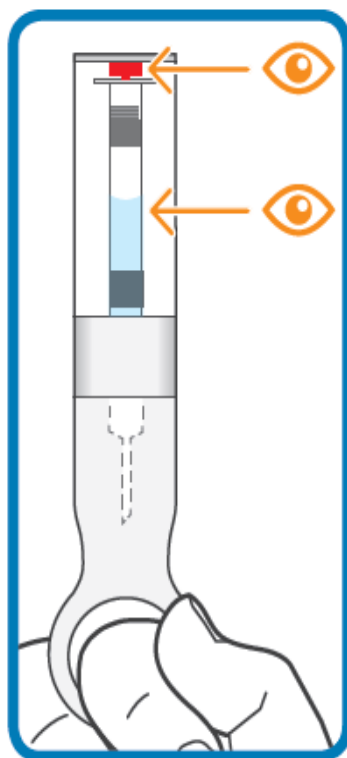
Ellenőrizze a fecskendő belsejében lévő gyógyszert!

- Ne használja fel a gyógyszert, ha az oldat elszíneződött, zavaros, vagy ha nagyobb részecskéket tartalmaz!
- Előfordulhat, hogy levegőbuborékot lát, ez normális jelenség. Levegőbuborékokat tartalmazó oldat bőr alá történő beadása ártalmatlan.

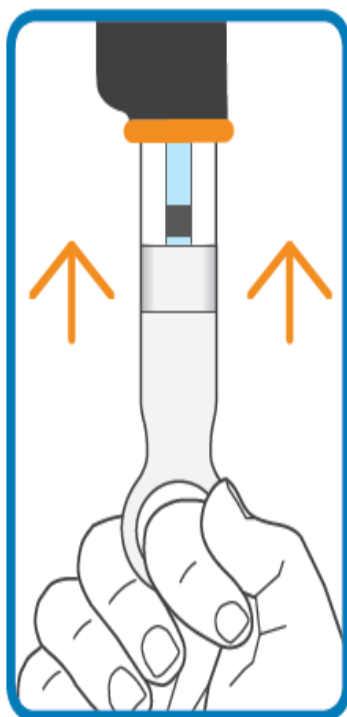


Ellenőrizze, hogy a „gyógyszersizint jelző” a patron tetejénél van!

- A gyógyszer 1 ml Cimziát tartalmaz, és nincs teljesen tele – ez normális.
- Még ne távolítsa el a tűvédő kupakot!

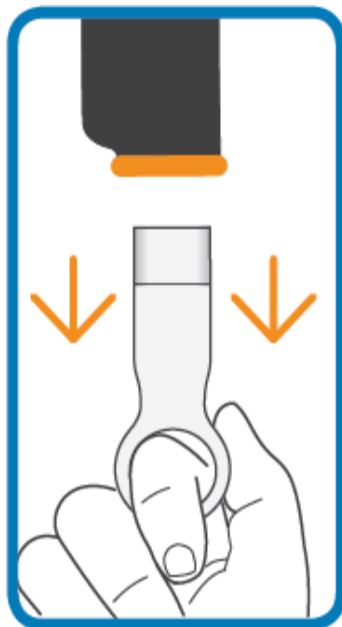



- A patron sima végén lévő zárókupakot határozottan nyomja be az „ava” alján levő gyógyszer/injekció fogadónylásba, amíg egy kattánás hall.
 - Ne fordítsa el a dózisadagoló patron, annak egyedi formája van, így az pontosan illeszkedik.




- Hagyja rajta a tűvédő kupakot – ez szükséges ahhoz, hogy az „ava” ellenőrizze, hogy a gyógyszer beadható-e. Ne távolítsa el a tűvédő kupakot!
 - A „Gyógyszer elfogadva” („Medication accepted”) felírat megjelenése azt jelenti, hogy minden megfelelő.
 - Rövid szünet után az „ava” automatikusan beljebb húzza a patron.
- A jelenlegi injekciós sebesség (a gyógyszer beadás sebessége) jelenik meg.
 - Az „ava” oldalán levő görgő segítségével módosíthatja a sebességet.


- Választhat „leglassabb”, lassú”, „gyors” vagy „leggyorsabb”(„lowest”, „slow”, „fast” or „fastest”) – ezzel szabályozhatja a gyógyszerbeadás sebességét, és kiválaszthatja (módosíthatja) ahogy az Önnek a legmegfelelőbb. Kezelőorvosa tanácsot fog adni ehhez.
- „Távolítsa el és őrizze meg a tűvédő kupakot” („Remove and save needle cap”) üzenet jelenik meg.
 - Csak akkor vegye le a kupakot, ha már készen áll a beadásra!
- Ha készen áll, egy határozott, lefelé irányuló mozdulattal húzza le a tűvédő kupakját!
 - Ha már eltávolította a kupakot, 5 percen belül be kell adnia az injekciót. Nem kell sietnie, 5 perc elegendő. A kijelző mutatja a hátralévő időt.
 - **Őrizze meg a tűvédő kupakot** – a későbbiekben még szükség lesz rá a használt gyógyszer avából történő eltávolításához.



- Helyezze magát kényelembe, üljön le!
 - Próbáljon meg lazítani, ezzel csökkentheti az injekció beadásával járó kellemetlenséget.
- Helyezze a narancssárga bőrszenzort az injekció beadás helyére
 - Helyezze az „ava”-t megfelelő szögben a bőrre úgy, hogy a kijelző Ön felé nézzen. Így tudja ellenőrizni az injekció beadás helyességét.
 - Az „ava”-t az ábra szerint helyezze el, ügyelve arra, hogy az eszköz mozgatása nélkül, kényelmesen elérje a  (Start/Szünet) gombot.




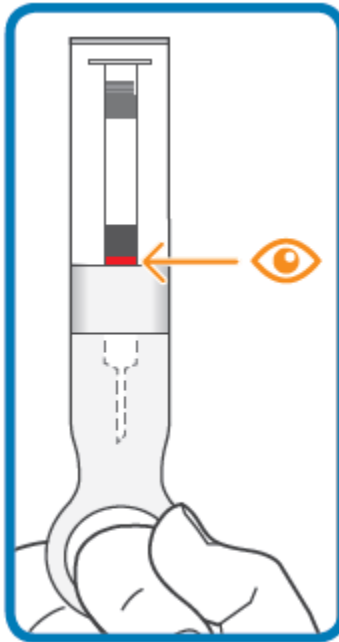
- Amikor az „ava”-t szorosan a bőrre helyezte megjelenik a „Ha készen áll, nyomja meg egyszer a > gombot”(„When ready press > once”) üzenet.
- Nyomja meg a  (Start/Szünet) gombot.

- Amíg az injekció beadása tart, az „ava”-t tartsa szorosan a bőrén.
- Ne vegye el az „ava”-t a bőrtől, amíg az injekció beadása folyamatban van, hogy biztosan megkapja a teljes adagot.
- Ha az injekció beadása során az „ava” véletlenül eltávolodik a bőrtől, az injekció beadása automatikusan leáll, és a tű visszahúzódik az „ava”-ba. Az injekció befejezéséhez:
 - Ismétlje meg a 2. lépést (Válasszon ki és készítsen elő egy beadási helyet) válasszon egy új területet.
 - Nyomja az „ava”-t szorosan a bőréhez, és kezdje újra a beadást, majd
 - Nyomja meg a  (Start/Szünet) gombot
- Ha bizonytalan a beadás módjával kapcsolatban, keresse fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ne próbálja meg megismételni a beadást anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
- Amikor az injekció beadása befejeződött, az „ava” kijelzőjén az alábbi üzenet jelenik meg: „A beadás befejeződött. Távolítsa el a bőrtől!” (“Injection complete. Please remove from skin”) – elveheti a bőrtől a készüléket.



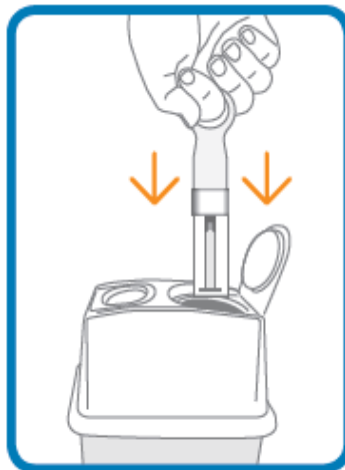
- Nyomjon egy darab gézt néhány másodpercig az injekció helyére:
 - Ne dörzsölje az injekció helyét!
 - Ha szükséges, az injekció helyét takarja el egy sebtapasszal.
- „A tű szabadon van! Óvatosan kezelje!” és „Helyezze vissza a tűvédő kupakot” (Needle uncapped! Handle with care!” and „Please replace needle cap”) üzenetek addig nem tűnnek el amíg a kupakot nem helyezi vissza.
- Helyezze vissza a tűvédő kupakot!
- Engedje el a tűvédő kupakot, így az „ava” ki tudja lökni magából a használt gyógyszert.
- Amikor megjelenik a „Vegye ki és semmisítse meg a használt gyógyszert” („Remove and discard used medication”) üzenet a tűvédő kupak segítségével húzza ki a gyógyszert!

 Ellenőrizze, hogy a piros gyógyszer szint jelző a patron aljánál van. Ez mutatja, hogy a teljes adagot megkapta. Ha a gyógyszer szint jelző nem a patron aljánál van, keresse fel gyógyszerészét.



4. Használat után

- Ne használja újra a patront.
- Az injekció beadása után a használt patront azonnal dobja ki az erre a célra rendszeresített speciális tartályba, ahogyan azt kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész Önnek elmagyarázta.
- A tartályt tartsa gyermekektől elzárva.
- Amennyiben kezelőorvosa két injekció beadását írta elő:
 - A kijelzőn „Önnél még egy injekció beadásra vár” („You have 1 injection left”) üzenet jelenik meg.
 - A 2. ponttól ismétlje meg a lépéseket.



- Használat után tartsa az „ava”-t a dobozában.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a certolizumab-pegolra (CZP-re) vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

Dermatomyositis

„*A dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása*” az egyéb *tumornekrózis-faktor-alfa* (TNF α) gátlók (infiximab, adalimumab és etanercept) ismert mellékhatása. A vizsgált időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésben a Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultja két dermatomyositises esetet mutatott be, amelyek időbeli kapcsolatban voltak a certolizumab-pegol-kezeléssel.

Úgy tűnik, hogy a dermatomyositis tünetek súlyosbodásának kockázata a TNF α gátlók gyógyszerosztályának mellékhatása, ezért a Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultja köteles ezt az információt feltüntetni a certolizumab-pegol (CZP) Alkalmazási előírásának 4.8 pontjában.

Súlyos bőrreakciók

Egy összesített beszámolóban a Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultja 5 *Stevens-Johnson-szindróma* (SJS) és 16 *erythema multiforme* (EM) esetet mutatott be. Bár egyik eset sem biopsziával igazolt, és olykor fennálltak egyidejű fertőzések, illetve más gyógyszer egyidejű szedése, néhány esetben ésszerűnek tűnik az ok-okozati összefüggés. Emellett a Cimzia Alkalmazási előírásának 4.8 pontjában szerepel már néhány súlyos, bőrre gyakorolt hatás leírása, valamint a Stevens-Johnson-szindróma (SJM) és az erythema multiforme (EM) szerepel más TNF elleni szerek alkalmazási előírásaiban is. Emiatt ezeket a hatásokat szintén fel kell tüntetni a Cimzia Alkalmazási előírásának 4.8 pontjában.

A *rheumatoid arthritisben* (RA) végzett vizsgálatok 2015. június 29-én készült (adatok lezárási ideje: 2014. december 31.) összesítése alapján az alábbi gyakorisági kategóriák határozhatók meg:

- Erythema multiforme: 5445 Cimziával kezelt beteg között 1 eset fordult elő, ami „ritka” ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) gyakorisági kategóriát eredményez;
- Stevens-Johnson-szindróma és dermatomyositis: 5445 Cimziával kezelt beteg között egyetlen eset sem fordult elő, így a 95%-os CI felső határa $3/5445$, ami szintén „ritka” ($\geq 1/10\ 000 < - 1/1000$) gyakorisági kategóriát eredményez.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A certolizumabra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a certolizumab hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.