

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CIMZIA 200 mg/ml S.C. steril kullanıma hazır enjektör

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml'lik kullanıma hazır enjektör içinde:

Sertolizumab pegol 200 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum asetat 1.36 mg

Sodyum klorür 7.31mg

CIMZIA, *Escherichia coli*'de eksprese edilen, tümör nekroz faktör alfa'ya (TNF α) karşı rekombinant hümanize bir antikor Fab' parçacığdır ve polietilen glikol (PEG) ile konjuge edilmiştir.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektör içinde enjeksiyonluk çözelti

Berrak ile opak, renksiz ile sarı renkte, yaklaşık 4.7'lik bir pH'ya sahip bir çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Romatoid artrit

CIMZIA, metotreksat (MTX) ile birlikte, erişkin hastalarda, orta ile ağır şiddette aktif romatoid artrit tedavisinde, metotreksatı da içeren hastalık-modifiye edici antiromatizmal ilaçlara (DMARD' ler) karşı cevabın yetersiz olduğu durumlarda kullanılır.

CIMZIA, metotreksata karşı intolerans geliştiği vakalarda veya metotreksat ile devam eden tedavinin uygun olmadığı durumlarda monoterapi olarak verilebilir.

CIMZIA'nın metotreksat ile birlikte verildiğinde, radyografi ile ölçüldüğü üzere eklem hasarının ilerleme hızını azalttığı ve fiziksel fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir.

Psöriyatik artrit

CIMZIA'nın, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlara (DMARD'lar) karşı cevabın yetersiz olduğu erişkin hastalarda aktif psöriyatik artrit tedavisinde tek başına veya metotreksat ile birlikte kullanımı endikedir.

Terapötik etkiler ile ilgili detaylar için *bölüm 5.1. Farmakodinamik Özellikler* bölümüne bakınız.

Aksiyel spondilartrit

CIMZIA, aksiyel spondilartriti olan erişkin hastaların tedavisinde aşağıdakileri kapsayacak şekilde endikedir:

- *Ankilozan spondilit (AS)*
Erişkinlerde konvansiyonel tedaviye yeterli cevap alınmamış ağır aktif ankilozan spondilitin tedavisinde endikedir.
- *Radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyel spondilartrit*
MRI ile objektif inflamasyon bulgularının olduğu (yüksek CRP'nin eşlik ettiği ya da etmediği) ancak radyografik olarak AS kanıtı olmayan ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara yetersiz yanıt veren veya bu ilaçlara intoleransı olan ciddi aksiyel spondilartrit yetişkin hastalarda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, CIMZIA'nın endike olduğu koşulların teşhis ve tedavisinde deneyimli uzman hekimler tarafından başlatılmalı ve denetlenmelidir.

Pozoloji

Yükleme dozu

Erişkin hastalarda önerilen CIMZIA başlangıç dozu 0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg'dır (her birinde 2 x 200 mg subkütan enjeksiyon). Romatoid artrit ve psöriyatik artrit için, MTX, uygun olan durumlarda, CIMZIA ile tedavi boyunca sürdürülmelidir.

İdame dozu

Romatoid artrit

Romatoid artriti olan erişkin hastalarda başlangıç dozundan sonra önerilen idame dozu iki haftada bir 200 mg'dır. Klinik cevabın teyidinden sonra, dört haftada bir 400 mg'lık alternatif idame dozu düşünülebilir. MTX, uygun olan durumlarda, CIMZIA ile tedavi boyunca sürdürülmelidir.

Psöriyatik artrit

Psöriyatik artriti olan erişkin hastalarda başlangıç dozundan sonra önerilen idame dozu iki haftada bir 200 mg'dır. Klinik cevabın teyidinden sonra, dört haftada bir 400 mg'lık alternatif idame dozu düşünülebilir. MTX, uygun olan durumlarda, CIMZIA ile tedavi boyunca sürdürülmelidir.

Aksiyel spondilartrit

Aksiyel spondilartriti olan erişkin hastalarda başlangıç dozundan sonra önerilen idame dozu iki haftada bir 200 mg ya da dört haftada bir 400 mg'dır.

Uygulama sıklığı ve süresi

Yukarı sıralanan endikasyonlar için mevcut veriler, tedavinin 12 haftası içinde klinik cevabın elde edildiğini öne sürmektedir. Devam eden tedavi, tedavinin ilk 12 haftası içinde terapötik fayda bulgusu göstermeyen hastalarda dikkatlice tekrar değerlendirilmelidir.

Dozu atlayan hastaların hatırlar hatırlamaz bir sonraki CIMZIA dozunu enjekte etmeleri ve ardından kullanma talimatında belirtildiği şekilde bunu izleyen dozları enjekte etmeye devam etmeleri tavsiye edilmelidir.

Uygulama şekli

Kullanıma hazır enjektörün toplam içeriği (1 ml) sadece subkütan enjeksiyon ile uygulanmalıdır. Enjeksiyon için uygun bölgeler, uyluk veya karın bölgelerini içermektedir.

Enjeksiyon tekniği ile ilgili uygun bir eğitimin ardından, hekiminiz uygun olduğuna karar verirse, hastalar kendi kendine CIMZIA'yı kullanıma hazır enjektörü kullanarak enjekte edebilir ve gerekli tıbbi takip yapılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

CIMZIA bu özel hasta popülasyonlarında çalışılmamıştır. Doz önerileri yapılamaz (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altı çocuklarda ve ergenlerde CIMZIA'nın etkililiği ve güvenliliği henüz saptanmamıştır. Mevcut veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Popülasyon farmakokinetik analizleri, yaşın bir etkisi olmadığını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

CIMZIA;

- Etkin madde veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Aktif tüberküloz veya sepsis veya fırsatçı enfeksiyonlar gibi diğer ağır enfeksiyonlarda (bkz. Bölüm 4.4),
- Orta ile ağır kalp yetmezliğinde (NYHA sınıfları III/IV) (bkz. Bölüm 4.4) kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Enfeksiyonlar:

Hastalar, CIMZIA ile tedaviden önce, tedavi sırasında ve tedavi sonrasında tüberküloz içeren enfeksiyonların bulgu ve belirtileri için yakından takip edilmelidir. CIMZIA'nın eliminasyonu, 5 ayı bulabileceği için, bu periyod boyunca izleme devam etmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Kronik veya lokalize enfeksiyonlar içeren klinik açıdan önemli aktif bir enfeksiyonu olan hastalarda, enfeksiyon kontrol altına alınıncaya dek CIMZIA ile tedaviye başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

CIMZIA ile tedavi altındayken yeni bir enfeksiyon geliştiren hastalar yakından izlenmelidir. Eğer bir hastada yeni ciddi bir enfeksiyon gelişirse, enfeksiyon kontrol altına alınıncaya kadar CIMZIA uygulanmamalıdır. Tekrar eden veya fırsatçı enfeksiyon hikayesi olan veya hastaları enfeksiyona eğilimli hale getirebilen (eşzamanlı immunosupresif tedavilerin kullanımını içeren)

altta yatan koşulları olan hastalarda CIMZIA'nın kullanımı hekimler tarafından dikkatlice değerlendirilmelidir.

Romatoid artritli hastalar, hastalıklarına ve eşzamanlı alınan tıbbi ürünlere bağlı olarak enfeksiyonun tipik belirtilerini (ateş gibi) göstermeyebilir. Bu nedenle, herhangi bir enfeksiyonun erken teşhisi, özellikle ağır bir enfeksiyonun atipik klinik bulguları, teşhis ve tedavinin başlatılmasındaki gecikmeleri minimize etmede kritiktir.

Sepsis ve tüberkülozu (miliyer, disemine ve ekstrapulmoner hastalık) içeren ağır enfeksiyonlar ve fırsatçı enfeksiyonlar (örn. histoplazmozis, nokardiya, kandidiyazis) CIMZIA alan hastalarda bildirilmiştir. Bu olayların bazıları ölümcüldür.

TNF-alfa blokeri ilaçlarla tedavi olan hastalarda Legionella ve Listeria' yı da içeren bakteriyel, mikobakteriyel, mantar, viral, parazitik enfeksiyonlara bağlı ölüme veya hastaneye yatışa sebep olabilen, çoklu-organ sistem ve bölgeleri etkileyebilen ciddi enfeksiyon riski artmıştır.

Tüberküloz:

CIMZIA ile tedaviye başlanmadan önce, tüm hastalar, hem aktif veya inaktif (latent) tüberküloz enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme, aktif tüberkülozlu hastalara ve olası ve/veya mevcut immünosupresif tedavi gören hastalara olası önceden maruziyet veya kişisel tüberküloz hikayeleri kapsayan detaylı bir medikal geçmişi içermelidir. Uygun tarama testleri (örn. Tüberkülin cilt testi ve göğüs grafisi) tüm hastalarda (lokal öneriler uygulanabilir) yapılmalıdır. Reçeteyi yazan hekimler, özellikle ciddi bir şekilde hasta olanlarda veya bağışıklık yanıtı önemli derecede azalmış kişilerde, yanlış negatif tüberkülin cilt test sonuçlarının yaratabileceği riskten haberdar olmalıdır.

Eğer aktif tüberküloz tedaviden önce veya tedavi süresince teşhis edildi ise, CIMZIA tedavisi başlatılmamalıdır ve tedavi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Eğer inaktif ("latent") tüberkülozdan şüpheleniliyor ise, tüberküloz tedavisi konusunda uzman bir hekime danışılmalıdır. Aşağıda açıklanan tüm durumlarda, CIMZIA tedavisinin yarar/risk dengesi çok dikkatlice değerlendirilmelidir.

Eğer latent tüberküloz teşhis edildi ise CIMZIA ile tedaviye başlanmadan önce uygun anti-tüberküloz tedavisine lokal önerilere uygun olarak başlanmalıdır.

Latent tüberküloz için negatif bir testi olmasına rağmen tüberküloz için önemli risk faktörleri olan hastalarda ve uygun bir tedavi seyrinin konfirme edilmediği, geçmişte latent veya aktif tüberküloz hikayesi olan hastalarda CIMZIA ile tedaviye başlanmadan anti-tüberküloz tedavisinin kullanımı ayrıca dikkate alınmalıdır. BCG aşısı olup olmadığına bakılmaksızın latent tüberküloz enfeksiyonu için herhangi bir potansiyel olması durumunda, CIMZIA ile tedaviye başlamadan önce, TÜBERKÜLOZ tarama biyolojik testleri dikkate alınmalıdır.

CIMZIA ile tedavi esnasında veya tedaviden sonra, hastalara, eğer tüberküloz enfeksiyonuna işaret eden belirti/bulgular (örn. devamlı öksürük, aşırı zayıflama/kilo kaybı, düşük derecede ateş, halsizlik) geliştiriyorlarsa, medikal tavsiye aramaları konusunda talimat verilmelidir.

Hepatit B Virüs reaktivasyonu:

Hepatit B virüsünü kronik taşıyan (yani, yüzey antijeni pozitif) ve CIMZIA dahil TNF antagonistleri alan hastalarda Hepatit B reaktivasyonu meydana gelmiştir. Bazı vakalarda HBV reaktivasyonu ölümcül olmuştur.

Hastalar, CIMZIA ile tedaviye başlamadan önce HBV enfeksiyonu bakımından test edilmelidir. HBV enfeksiyonu testi pozitif olan hastaların hepatit B tedavisinde uzman olan bir hekime danışılması tavsiye edilmektedir.

CIMZIA ile tedavi gerektiren HBV taşıyıcısı hastalar, tedavi süresince ve tedavinin sona ermesini takiben birkaç ay boyunca aktif HBV enfeksiyonu bulgu ve belirtileri açısından yakından takip edilmelidir. HBV reaktivasyonunu önlemek için TNF antagonisti tedavisi ile birlikte antiviral tedavi alan HBV taşıyıcısı hastaların tedavisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. HBV reaktivasyonu gelişen hastalarda, CIMZIA ile tedavi kesilmeli ve uygun bir destekleyici tedavi ile etkin bir anti-viral tedavi başlatılmalıdır.

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar:

TNF blokörlerinin kullanımına bağlı olarak lösemi-kan kanseri (Akut myeloid lösemi, kronik lenfositik lösemi ve kronik myeloid lösemi) geliştiği bildirilmiştir.

Malignite gelişiminde TNF antagonist tedavisinin potansiyel rolü bilinmemektedir. Malignite geçmişi olan hastalarda TNF antagonist tedavisini veya malignite geliştiren hastalarda tedavinin devamlılığını dikkate alırken önlem alınmalıdır.

Mevcut bilgiler doğrultusunda, TNF antagonisti ile tedavi edilen hastalarda lenfoma, lösemi veya diğer malignitelerin gelişmesinde olası bir risk olduğu göz ardı edilmemelidir. CIMZIA ve diğer TNF antagonistlerle yapılan klinik çalışmalarında, plasebo alan kontrol hastalarına göre TNF antagonist alan hastalar arasında daha çok lenfoma ve diğer maligniteler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Pazarlama sonrası verilerde, TNF antagonisti ile tedavi edilen hastalarda lösemi vakaları bildirilmiştir. Uzun süreli, yüksek derecede aktif inflamatuvar hastalığı olan romatoid artritli hastalarda artan bir lenfoma ve lösemi riski bulunmaktadır ve bu durum risk tahminlerini karıştırmaktadır. Malignite geçmişi olan hastaları içeren veya CIMZIA alırken malignite geliştiren hastalarda tedavinin devam ettiği hiç bir klinik çalışma yapılmamıştır.

Deri kanserleri:

Sertolizumab pegol'ü de içerecek şekilde TNF antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda Melanoma ve Merkel hücreli karsinom vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Özellikle deri kanseri riski taşıyan hastalarda periyodik deri muayenesi önerilmektedir.

Pediyatrik maligniteler:

Pazarlama sonrası verilerde, TNF antagonistleri ile tedavi edilen (tedavi başlangıcı 18 yaş ve altı) çocuk ergen ve genç erişkinler (22 yaşa kadar) arasında bazıları ölümcül olan malignite vakaları bildirilmiştir. Vakaların yaklaşık yarısı lenfomadır. Diğer vakalar farklı değişkenlikte maligniteleri temsil etmektedir ve aralarında genellikle immunosupresyon ile ilişkili nadir maligniteler de yer almaktadır. TNF antagonistleri ile tedavi edilen çocuklar ve ergenlerde malignite gelişimi açısından bir risk olduğu göz ardı edilmemelidir.

TNF antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası dönemde, çok agresif bir hastalık seyrine sahip, genellikle ölümcül ve T hücreli lenfomanın nadir bir türü olan Hepatosplenik T hücreli lenfoma vakaları bildirilmiştir. Bildirilen TNF antagonisti vakalarından çoğu Crohn's hastalığı veya ulseratif koliti olan adolesan ve genç erişkin erkeklerde meydana gelmiştir. Bu hastaların hemen hepsi TNF antagonistiyle eş zamanlı olarak

veya teşhisten önce immünosupresan azatiyoprin ve/veya 6-merkaptopürin kullanmışlardır. CIMZIA ile tedavi edilen hastalarda Hepatosplenik T hücreli lenfoma gelişmesi riski göz ardı edilemez.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH):

Orta ila ağır derecede kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda diğer bir TNF antagonisti olan infliximabın kullanımını değerlendiren bir klinik araştırma çalışmasında, kontrol hastalarına kıyasla infliximab ile tedavi edilen hastalarda sıklıkla akciğer veya baş ve boyunda daha çok malignite bildirilmiştir. Bu durum hastaların geçmişlerinde sigara bağımlılığı bulunanların tümünde geçerlidir. Bu nedenle KOAH hastalarında herhangi bir TNF antagonisti kullanıldığı zaman ve sigara bağımlılığına bağlı malignite için yüksek risk altında olan hastalarda önlem alınmalıdır.

Konjestif kalp yetmezliği:

CIMZIA, orta veya ağır kalp yetmezliğinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Başka bir TNF antagonisti ile yapılan bir klinik çalışmada, konjestif kalp yetmezliğinin kötüleşmesi ve konjestif kalp yetmezliğine bağlı mortalitenin artması gözlemlenmiştir. CIMZIA alan romatoid artrit hastalarında ayrıca konjestif kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir. CIMZIA, hafif kalp yetmezliği (NHYA sınıf I/II) olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Yeni başlayan veya kötüleşen konjestif kalp yetmezliği belirtileri geliştiren hastalarda CIMZIA ile tedavi kesilmelidir.

Hematolojik reaksiyonlar:

Aplastik anemi dahil pansitopeni vakaları TNF antagonistleri ile nadir olarak bildirilmiştir. Medikal olarak anlamlı sitopeniyi (örn. lökopeni, pansitopeni, trombositopeni) içeren hematolojik sistem advers reaksiyonları, CIMZIA ile bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tüm hastalara, CIMZIA kullanırken, kan diskrazileri veya enfeksiyonunu (örn. sürekli ateş, morarma, kanama, solgunluk) düşündüren bulgu ve belirtiler geliştirdikleri takdirde derhal doktorlarına danışmaları tavsiye edilmelidir. Doğrulanmış anlamlı hematolojik anomalisi olan hastalarda, CIMZIA tedavisinin kesilmesi dikkate alınmalıdır.

Nörolojik Reaksiyonlar:

TNF antagonistlerinin kullanımına, multipl skleroz içeren demiyelinizan hastalığın nadir olarak yeni başlayan veya şiddetlenen klinik belirtileri ve/veya radyografik kanıtı eşlik etmiştir. Önceden var olan veya yakın zamanda başlayan demiyelinizan bozuklukları olan hastalarda, CIMZIA tedavisine başlamadan önce, TNF antagonist tedavisinin yararları ve riskleri dikkatlice değerlendirilmelidir. Nöbet bozukluğu, nörit, ve periferik nöropatiyi içeren nadir nörolojik bozukluklar CIMZIA ile tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir.

Aşırı duyarlılık:

Çalışmalarda CIMZIA uygulamasını takiben nadir olarak ağır aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlardan bazıları ilk CIMZIA uygulamasından sonra meydana gelmiştir. Eğer ağır reaksiyonlar oluşursa, CIMZIA ile tedavi derhal kesilmelidir ve uygun bir tedaviye geçilmelidir.

Diğer bir TNF antagonistine karşı ağır bir aşırı duyarlılık reaksiyonu deneyimi olmuş hastalarda CIMZIA kullanımı ile ilgili sınırlı ölçüde bir veri bulunmaktadır, bu tip hastalarda dikkat edilmesi önerilir.

İmmünoşupresyon:

TNF (tümör nekroz faktörü) inflamasyona aracı olduğundan ve hücreşel immün cevapları düzenlediğinden, CIMZIA dahil TNF antagonistlerin, immünoşupresyona sebep olarak enfeksiyon ve malignitelere karşı konakçı savunmalarını etkileme olasılığı bulunmaktadır.

Otoimmünite:

CIMZIA ile tedavi antinökleer antikorların (ANA) ve yaygın olmayacak şekilde lupus-benzeri bir sendromun gelişimi ile sonuçlanabilir (bkz. Bölüm 4.8). CIMZIA ile uzun süreli tedavinin otoimmün hastalıkların gelişimi üzerine etkisi bilinmemektedir. Eğer bir hasta, CIMZIA ile tedaviyi takiben lupus-benzeri sendromu düşündüren belirtiler geliştirirse, tedavi kesilmelidir. CIMZIA özel olarak bir lupus popülasyonunda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.8).

İmmünizasyonlar:

CIMZIA ile tedavi edilen hastalara, canlı aşılarda aşılama yapılabilir. CIMZIA alan hastalarda; canlı aşılara karşı yanıt veya canlı aşılarda ile sekonder enfeksiyon bulaşması ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. CIMZIA ile eşzamanlı olarak canlı aşılarda uygulanmamalıdır.

Romatoid artrit hastaları ile yapılan plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, CIMZIA ile eşzamanlı olarak polisakkarid pnömokok ve influenza aşısı uygulanması durumunda CIMZIA ve plasebo grupları arasında benzer antikor yanıtı gözlemlenmiştir. CIMZIA ve eşzamanlı olarak metotreksat alan hastalarda, tek başına CIMZIA alan hastalara kıyasla daha düşük humoral yanıt gözlemlenmiştir. Bu durumun klinik açıdan önemi bilinmemektedir.

Diğer biyolojik ajanlarla eşzamanlı kullanım:

Anakinra (bir interlökin-1 antagonist) veya abatacept (bir CD28 modülatörü) ve diğer TNF antagonistleri etanercept'in birlikte kullanıldığı klinik çalışmalarda, ağır enfeksiyonlar ve nötropeni bildirilmiştir, bu durumun tek başına TNF antagonist terapisine kıyasla ek bir faydası olmamıştır. Abatacept veya anakinra tedavisi ile diğer bir TNF antagonistinin birlikte kullanımında görülen advers olayların doğası nedeniyle anakinra veya abatacept ve diğer TNF antagonistlerin kombinasyonundan benzer toksisiteler ortaya çıkabilir. Bu nedenle, CIMZIA'nın anakinra veya abatacept ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Cerrahi girişim:

CIMZIA ile tedavi edilen hastalarda cerrahi prosedürlerle ilgili güvenlilik deneyimi sınırlıdır. Eğer bir cerrahi girişim planlanıyorsa, sertolizumab pegolün 14 günlük yarılanma ömrü dikkate alınmalıdır. CIMZIA ile tedavisi devam ederken cerrahi operasyon geçirmesi gereken bir hasta, enfeksiyonlar açısından yakından izlenmelidir ve uygun aksiyonlar alınmalıdır.

Aktive edilmiş parşiyel tromboplastin zamanı (aPTT) tayini:

CIMZIA ile tedavi edilen hastalarda, belirli koagülasyon testleri ile etkileşimler tespit edilmiştir. CIMZIA koagülasyon anomalileri olmayan hastalarda, aPTT tayin sonuçlarının yanlışlıkla yüksek çıkmasına sebep olabilir. Bu etki, Diagnostica Stago'dan PTT-Lupus Antikoagülan (LA) testi ve Standart Hedef Aktive edilmiş Parşiyel Tromboplastin Zamanı (STA-PTT) Otomat testleri ve Instrumentation laboratuvarlarından Hemosil APTT-SP sıvı ve Hemosil liyofilize silika testleri ile gözlemlenmiştir. Diğer aPTT tayinleri de etkilenebilir. CIMZIA tedavisinin koagülasyon üzerinde *in vivo* etkisinin olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. CIMZIA'yı aldıktan sonra hastalarda, anormal koagülasyon sonuçlarının yorumlanmasına çok

dikkat edilmelidir. Trombin zamanı (TT) ve protrombin zamanı (PT) tayinleri ile girişim gözlenmemiştir.

Yaşlılarda:

65 yaş üstü hastalarda ölümle sonuçlanabilecek ciddi enfeksiyon riski 65 yaş altındakilere göre daha yüksektir. Yaşlı hastalar tedavi edilirken özellikle enfeksiyonların oluşma riski açısından özel dikkat gösterilmelidir.

CIMZIA, 400mg'ında 1 mmol (23mg)'dan daha az sodyum içerir; yani esasında "sodyum-içermediği kabul edilebilir".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Popülasyon farmakokinetik analizlerine göre; metotreksat, kortikosteroidler, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAI) ve analjezikler ile eşzamanlı tedavinin, sertolizumab pegolün farmakokinetiğini etkilemediği gösterilmiştir.

CIMZIA ve anakinra veya abataceptin birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

CIMZIA'nın metotreksat ile birlikte uygulanmasının, metotreksatın farmakokinetiği üzerine anlamlı bir etkisi olmamıştır. Çalışmalar arası karşılaştırmada, sertolizumab pegolün farmakokinetiği sağlıklı deneklerde daha önce gözlemlenenlere benzer görünmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: "B"

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar gebeliği önlemek için uygun bir doğum kontrolü yöntemi kullanmalı ve son CIMZIA uygulamasının ardından en az 5 ay süre boyunca da kullanmaya devam etmelidir.

Gebelik dönemi

CIMZIA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Bir kemirgen anti-rat TNF α 'nın kullanıldığı hayvan çalışmaları, fetusa bir zarar veya fertilitte bozukluğuna dair herhangi bir kanıt ortaya koymamıştır Ancak, bunlar insan üreme toksisitesi ile ilgili olarak yeterli değildir (bkz. Bölüm 5.3).

TNF- α inhibisyonuna bağlı olarak gebelik sırasında uygulanan CIMZIA, yenidoğanlarda normal immün yanıtını etkileyebilir. Bu nedenle CIMZIA'nın hamilelik esnasında kullanımı önerilmemektedir.

Klinik-dışı çalışmalar, sertolizumab pegol'ün homolog Fab parçacığıının (Fc bölgesi olmayan) plasental geçişinin düşük veya ihmal edilebilir düzeyde olduğunu önermektedir (bkz. Bölüm 5.3). Tedavi edilen bir kadının yeni doğan bebeğinin plazmasında düşük düzeyde sertolizumab pegol olduğu sınırlı bir klinik veri ile gösterilmiştir. Sonuç olarak bu bebeklerde enfeksiyon riski atılmış olabilir. Anne rahmindeyken sertolizumab pegol'e maruz kalmış bebelere canlı aşı uygulaması, annenin hamilelik esnasında aldığı son CIMZIA dozunu takiben en az 5 ay boyunca önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi

CIMZIA'nın insan veya hayvan sütüyle atılıp atılmadığına dair yeterli bilgi bulunmamaktadır. İmmünglobulinler, insan sütüyle atıldığından, bebeklerin emzirilmesinde bir risk olduğu göz ardı edilemez. CIMZIA'nın anneye ve emzirmenin bebeğe sağladığı yarar dikkate alınarak emzirmeye veya CIMZIA ile tedaviye devam edip edilmeyeceğine dair bir karar alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Erkek kemirgenlerde sperm motilite ölçümleri üzerinde etkiler ve sperm sayısında bir azalma eğilimi fertilite üzerinde görünür bir etki olmadan, gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Semen kalitesi parametrelerine CIMZIA'nın etkisinin değerlendirildiği bir klinik çalışmada, 20 sağlıklı erkek gönüllü 400 mg subkutan tek doz CIMZIA veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. On dört haftalık takip periyodu boyunca, plaseboya kıyasla CIMZIA'nın semen kalitesi parametreleri üzerine tedavi edici etkilerinin olmadığı görülmüştür.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CIMZIA, araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde minör bir etki yapabilir. CIMZIA'nın uygulanmasını takiben sersemlik hissi (vertigo, görme bozukluğu ve yorgunluk) oluşabilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Romatoid artrit

CIMZIA, romatoid artritli 4049 hastada kontrollü ve açık etiketli çalışmalarda 92 aya kadar çalışılmıştır. Aşağıda sıklık grubuna göre kategorize edilen veriler, esas olarak, kontrollü periyod boyunca CIMZIA alan 2965 hasta ve plasebo alan 1137 hastanın dahil edildiği pivotal kontrollü çalışmalara dayanmaktadır.

Plasebo-kontrollü çalışmalarda, CIMZIA alan hastalar, plasebo grubuna kıyasla yaklaşık 4 kat uzun bir süre CIMZIA'ya maruz kalmıştır. Maruziyet süresindeki bu fark, temel olarak plasebo alan hastaların daha erken geri çekilmesine dayanmaktadır. Ayrıca, Çalışma RA-I ve RA-II'de, 16. haftada, cevap vermeyenler için zorunlu bir geri çekme olmuştur ve geri çekilenlerin çoğunluğu plasebo alanlardır.

Kontrollü çalışmalar boyunca, advers reaksiyonlara bağlı tedaviyi bırakan hastaların oranı CIMZIA ile tedavi edilen hastalar için %4.4 ve plasebo alan hastalar için %2,7'dir.

En yaygın görülen advers reaksiyonlar, “Enfeksiyon ve enfestasyon” (CIMZIA ile tedavi edilen hastaların %14.4’ü, plasebo alan hastaların %8’inde) ve “Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar” (CIMZIA ile tedavi edilen hastaların %8.8’i, plasebo alan hastaların %7.4’ünde) ve deri ve subkütanöz doku hastalıkları (CIMZIA ile tedavi edilen hastaların %7.0’ı, plasebo alan hastaların %2.4’ünde) olarak bilinen sistem organ sınıflarına aittir.

Psöriyatik artrit

CIMZIA, plasebo kontrollü klinik çalışmada psöriyatik artritli olan 409 hastada 30 aya kadar çalışılmıştır (PsA001). CIMZIA ile tedavi edilen psöriyatik artritli hastalar için güvenlilik profili, romatoid artritteki güvenlilik profili ve CIMZIA ile elde edilen önceki deneyimler ile tutarlılık göstermektedir.

Aksiyel spondilartrit

CIMZIA, plasebo kontrollü klinik çalışmada aktif aksiyel spondilartritli olan 325 hastada 30 aya kadar çalışılmıştır (ASA001). CIMZIA ile tedavi edilen aksiyel spondilartritli hastalar için güvenlilik profili, romatoid artritteki güvenlilik profili ve CIMZIA ile elde edilen önceki deneyimler ile tutarlılık göstermektedir.

Pazarlama sonrası ve romatoid artrit klinik çalışmalarında bildirilen en azından CIMZIA ile olası bağlantılı advers reaksiyonlar sıklık ve sistem organ sınıfına göre aşağıda listelenmiştir.

Bu sıklık kategorileri aşağıda tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (elde edilen verilerle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubundaki istenmeyen etkiler, ciddiyet derecesi gittikçe azalacak şekilde sıralanmıştır.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Yaygın: Bakteriyel enfeksiyonlar (apse dahil), viral enfeksiyonlar (herpes, papillomavirüs ve influenza dahil)

Yaygın olmayan: Sepsis (multi-organ yetmezliği, septik şok dahil), tüberküloz enfeksiyonları, fungal enfeksiyonlar (fırsatçı dahil)

Benign, malign ve tanımlanmamış neoplazmlar (kistler ve polipler)

Yaygın olmayan: Kan ve lenfatik sistem maligniteleri (lenfoma ve lösemi dahil), solid organ tümörleri, non-melanoma deri kanserleri, pre-kanseröz lezyonlar (oral lökoplaki, melanositik nevus), benign tümörler ve kistler (cilt papilloma dahil)

Seyrek: Gastrointestinal tümörler, melanoma

Bilinmiyor: Merkel hücreli karsinom*

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Yaygın: Eozinofilik bozukluklar, lökopeni (nötropeni, lenfopeni dahil)

Yaygın olmayan: Anemi, lenfadenopati, trombositopeni, trombositoz

Seyrek: Pansitopeni, splenomegali, eritrositoz, anormal beyaz kan hücre morfolojisi

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Vaskulit, lupus eritematozus, ilaç aşırı duyarlılığı (anafilaktik şok dahil), alerjik bozukluklar, pozitif otoantikör

Seyrek: anjiyonötik ödem, sarkoidoz, serum hastalığı, panikülit (Eritema nodosum dahil)

Endokrin bozukluklar

Seyrek: Tiroid bozuklukları

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Elektrolit dengesizliği, dislipidemi, iştah bozuklukları, kilo değişiklikleri

Seyrek: Hemosideroz

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın olmayan: Anksiyete, ve duygudurum bozuklukları (ilişkili belirtiler dahil)

Seyrek: İntihar girişimi, deliryum, mental bozukluk

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Başağrılarını (migren dahil), duyuusal anormallikler

Yaygın olmayan: Periferik nöropatiler, sersemlik hissi, tremor

Seyrek:Nöbet, kranial sinir enflamasyonu, koordinasyon veya denge bozukluğu

Bilinmiyor: Multipl skleroz*, Guillain-Barre sendromu*

Göz bozuklukları

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu (görme azalması dahil), göz ve göz kapağı inflamasyonu, lakrimasyon bozukluğu

Kulak ve labirent bozuklukları

Yaygın olmayan: Tinnitus, vertigo

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan: Kardiyomiyopatiler (kalp yetmezliği dahil), iskemik koroner arter bozuklukları, aritmiler (atriyal fibrilasyon dahil), palpasyonlar

Seyrek: Perikardit, atriyoventriküler blok

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Hemoraji veya kanama (herhangi bir bölgede), hiperkoagülasyon (tromboflebit ve pulmoner embolizm dahil), senkop, ödem (periferik ve fasiyal dahil), ekimozlar (Hematom ve peteşi dahil)

Seyrek: Serebrovasküler olay, arteriyoskleroz, Raynaud fenomeni, livedo reticularis, telanjiektazi

Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Astım ve ilişkili belirtiler, plevral efüzyon ve belirtileri, solunum kanalı konjesyonu ve inflamasyonu, öksürük

Seyrek:İnterstisyel akciğer hastalığı, pnömoni

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Bulantı

Yaygın olmayan: Asit, gastrointestinal ülser ve perforasyon, gastrointestinal kanal inflamasyonu (herhangi bir bölgesi), stomatit, dispepsi, abdominal distansiyon, orofaringeal kuruluk

Seyrek: Odinofaji, hipermotilite

Hepatobilyer bozukluklar

Yaygın: Hepatit (hepatik enzim artışı dahil)

Yaygın olmayan: Hepatopati (siroz dahil), kolestaz, kanda bilirubin artışı

Seyrek: Kolelitiyazis

Deri ve subkütanöz doku bozuklukları

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Alopesi, psoriazis başlangıcı veya kötüleşmesi (palmoplantar püstüler psoriazis dahil) ve ilişkili koşullar, dermatit ve ekzema, ter bezi bozukluğu, deri ülseri, fotosensitivite, akneler, ciltte renk değişikliği, deri kuruluğu, tırnak ve tırnak yatağı bozuklukları

Seyrek: Deri dökülmesi ve deskuamasyonu, büllöz koşullar, saç dokusu bozukluğu

İskelet-kas, bağ dokusu ve kemik bozuklukları

Yaygın olmayan: Kas bozuklukları, kan kreatinin fosfokinaz artışı

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği, idrarda kan, mesane ve üretral belirtiler

Seyrek: Nefropati (Nefrit dahil)

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın olmayan: Menstrual siklus ve uterus kanama bozuklukları (amenore dahil), meme bozuklukları (memede hissedilen rahatsızlık, memede sertleşme hali, meme ağrısı, memede görülen şişlik, meme hipertrofisi, meme başı ağrısı)

Seyrek: Seksüel disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Pireksi, ağrı (herhangi bir bölgede), asteni, kaşıntı (herhangi bir bölgede), enjeksiyon bölgesi reaksiyonu

Yaygın olmayan: Üşüme hissinin eşlik ettiği titreme hali, influenza benzeri hastalık, değişen sıcaklık algılamaları, gece terlemeleri, vücutta aniden gelişen sıcaklık hissi

Seyrek: Fistül (herhangi bir bölgede)

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kan alkalın fosfataz artışı, koagülasyon zamanında uzama

Seyrek: Kan ürik asidinde artış

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın olmayan: Cilt yaralanmaları, iyileşmenin bozulması

* Bu olaylar, TNF antagonistleri ile ilişkilidir, fakat CIMZIA ile görülme sıklığı bilinmemektedir.

Diğer endikasyonlarda CIMZIA ile gözlemlenen yaygın olmayan ek advers reaksiyonlar sırasıyla; gastrointestinal stenoz ve obstrüksiyonlar, genel fiziksel sağlığın bozulması, spontan düşük ve azospermidir.

Enfeksiyonlar:

Romatoid artritte plasebo kontrollü klinik çalışmalarda yeni enfeksiyon vakalarının insidans oranı tüm CIMZIA ile tedavi edilen hastalar için 1.03/hasta-yılı iken plasebo alan hastalar için 0.92/hasta-yılı'dır. Enfeksiyonlar; başlıca üst solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları ve herpes viral enfeksiyonlarından oluşmaktadır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, plasebo gruplarına kıyasla CIMZIA tedavi gruplarında daha fazla yeni ciddi enfeksiyon advers reaksiyon vakası olmuştur (tüm CIMZIA dozları için 0.07/hasta-yılı iken plasebo için 0.02/hasta-yılı'dır). En sık görülen ciddi enfeksiyonlar pnömoni ve tüberküloz enfeksiyonlarıdır. Ciddi enfeksiyonlar arasında ayrıca invazif fırsatçı enfeksiyonlar (pnömositoz, fungal özofajit, nokardiyoz ve dissemine herpes zoster) yer almaktadır. Zaman boyunca devam eden maruziyet ile artan enfeksiyon riski kanıtı bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar:

9227 hasta yılını temsil eden 4049 hastanın tedavi edildiği, CIMZIA RA klinik çalışmalarda derideki non-melanomlar hariç 5 lenfoma vakasını kapsayan 121 malignite gözlenmiştir. Romatoid artrit klinik çalışmalarında CIMZIA ile oluşan lenfoma vakalarının insidans oranı, 0.05/100 hasta-yılı iken melanoma vakalarının insidans oranı 0.08/100 hasta-yılıdır (bkz. Bölüm 4.4). Faz III psöriatik artrit klinik çalışmasında bir lenfoma vakası gözlenmiştir.

Otoimmünite:

Pivotal çalışmalarda, başlangıçta ANA negatif olan hastalarda, CIMZIA ile tedavi edilenlerin %16.7'si pozitif ANA titresi geliştirirken, plasebo grubunda bu oran, deneklerin %12.0'sidir. Başlangıçta anti-dsDNA negatif olan hastalarda, CIMZIA ile tedavi edilenlerin %2.2'si pozitif anti-dsDNA titresi geliştirirken, plasebo grubunda bu oran, deneklerin %1.0'idir. Romatoid artrit için hem plasebo kontrollü hem açık etiketli uzun süreli takip çalışmalarında, yaygın olmayan lupus-benzeri sendrom vakaları bildirilmiştir. Diğer immün-aracılı koşullar ile ilgili seyrek bildiri bulunmaktadır; CIMZIA ile nedensel ilişki bilinmemektedir. CIMZIA ile uzun süreli tedavinin otoimmün hastalıklar geliştirme üzerine etkisi bilinmemektedir.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları:

Plasebo-kontrollü romatoid artrit klinik çalışmalarında, CIMZIA ile tedavi edilen hastaların %5.8'i, plasebo alan hastaların ise %4.8'i enjeksiyon bölgesi reaksiyonu (eritem, kaşıntı, hematom, ağrı, şişme veya morarma gibi) geliştirmiştir. CIMZIA ile tedavi edilen hastaların %1.5'unda enjeksiyon bölgesi ağrısı gözlenmiştir ve hiçbir vaka tedavinin kesilmesine neden olmamıştır.

Kreatin fosfokinaz yüksekliği:

Romatid artrit (RA) popülasyonuna kıyasla aksiyel spondilartritli (AksSpA) hastalarda genellikle kreatin fosfokinaz (CPK) yüksekliği daha sık görülmüştür. Görülme sıklığı hem plasebo alan hastalarda (AksSpA popülasyonunda %2.8; RA popülasyonunda %0.4) hem CIMZIA ile tedavi edilen hastalarda (AksSpA popülasyonunda %4.7; RA popülasyonunda %0.8) artmıştır. AksSpA çalışmasındaki CPK yüksekliği çoğunlukla hafif ila orta şiddette, doğal olarak geçici, tedaviden kesilmeye neden olacak bir vaka bulunmamasıyla birlikte klinik açıdan önemi bilinmemektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların bildirilmesi:

Tıbbi ürünün onayı sonrası şüpheli advers reaksiyonların bildirilmesi önemlidir. Bu, tıbbi ürünün yarar/risk dengesinin sürekli izlenmesine izin verir. Sağlık mesleği mensuplarından ulusal raporlama sistemi aracılığıyla herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu raporlaması talep edilmektedir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda, doz-sınırlayan toksisite kanıtı gözlenmemiştir. 800 mg sc ve 20 mg/kg IV' ye çıkan çoklu dozlar uygulanmıştır. Doz aşımı vakalarında hastaların, advers reaksiyon veya etkilerin bulgu ve belirtileri açısından yakından izlenmesi tavsiye edilir ve hastalara derhal uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Tümör nekroz faktör alfa (TNF α) inhibitörleri

ATC kodu: L04AB05

Etki mekanizması:

CIMZIA insan TNF- α için yüksek afiniteye sahiptir ve 90 pM'lik bir dissosiasyon sabiti (KD) ile bağlanır. TNF- α , inflamuar proseslerde merkezi rolü olan bir anahtar pro-inflamatuvar sitokindir. CIMZIA seçici olarak TNF- α 'yı (*in vitro* L929 mürin fibrosarkoma sitotoksosite tayininde insan TNF- α 'nın inhibisyonu için 4 ng/ml'lik %90 inhibitör konsantrasyonu [IC₉₀]) nötralize eder fakat lenfotoksin α 'yı (TNF- β) nötralize etmez.

CIMZIA'nın membrana bağlı ve çözünür insan TNF- α 'yı, doza bağlı bir şekilde nötralize ettiği gösterilmiştir. Monositlerin CIMZIA ile inkübasyonu, insan monositlerinde interlökin-1 β üretimi ve lipopolisakkarit-indüklü TNF- α 'nın doza bağlı inhibisyonu ile sonuçlanmıştır.

CIMZIA, normal tam bir antikorda bulunan kristalize (Fc) bir fragment bölgesini içermemektedir. Bu nedenle komplemana bağlanmaz veya antikora bağlı *in vitro* hücre-aracılı sitotoksositeye neden olmaz. Monositler veya lenfositlerde *in vitro* apoptozisi veya nötrofil degranülasyonunu indüklemeyebilir.

Klinik etkililik:

Romatoid artrit

RA-I (RAPID 1) ve RA-II (RAPID 2) isimli Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) kriterleri'ne göre aktif romatoid artrit teşhisi konmuş 18 yaş ve üzeri hastalarda yapılan 2 randomize, plasebo-kontrollü, çift-kör klinik çalışmada CIMZIA'nın etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Başlangıç öncesi, hastaların her birinin 9'un üzerinde şiş ve hassas eklemi ve en az 6 aylık aktif romatoid artrit geçmişi bulunmaktadır. CIMZIA, her iki çalışmada da 2 ay için haftalık en az 10 mg'lık stabil dozlarda minimum 6 aylık bir süre için oral MTX ile kombine halde sübkutan olarak uygulanmıştır. CIMZIA'nın MTX'dan ayrı olarak DMARD'ler ile kombine kullanımına ait bir deneyim bulunmamaktadır.

Tablo 1: Klinik çalışma tanımı

Çalışma numarası	Hasta sayısı	Doz rejimi	Çalışma amacı
RA-I (52 hafta)	982	MTX ile 400 mg (0,2,4. hafta) MTX ile 2 haftada bir 200mg veya 400mg	Yapısal hasarın inhibisyonu ve belirti ve bulgularının tedavisi için değerlendirme Ko-primer sonlanım noktaları: 24. haftada ACR 20 ve 52.haftada mTSS'de başlangıçtan değişim
RA-II (24 hafta)	619	MTX ile 400 mg (0,2,4. hafta) MTX ile 2 haftada bir 200mg veya 400mg	Yapısal hasarın inhibisyonu ve belirti ve bulgularının tedavisi için değerlendirme Primer sonlanım noktası: 24. haftada ACR 20

mTSS: modifiye Total Net Skor

ACR cevabı:

Klinik çalışmalar RA-I ve RA-II'nin sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Sırasıyla her iki klinik çalışmada da plaseboya kıyasla 1. Hafta ve 2.Hafta'dan istatistiksel açıdan daha büyük ACR 20 ve ACR 50 cevapları elde edilmiştir. 52. Hafta (RA-I) ve 24. Hafta (RA-II) boyunca cevaplar korunmuştur. RA-I'de başlangıçta aktif tedaviye randomize edilen 783 hasta arasından, 508'i 52 haftalık plasebo kontrollü tedaviyi tamamlamış ve açık etiketli ek çalışmaya girmiştir. Bunların arasından, 427'si 2 yıllık açık etiketli takip çalışmasını tamamlamıştır ve bu nedenle toplamda 148 haftalık bir süre CIMZIA'ya maruziyet olmuştur. Bu zaman noktasında gözlenen ACR20 cevap oranı %91'dir. DAS28 (ESR)'de başlangıçtan düşme (RA-I), plaseboya kıyasla 52. Haftada (RA-I) ve 24. Haftada (RA-II) anlamlı ölçüde daha büyüktür ($p<0.001$) ve açık etiketli ek çalışmadan RA-I'e kadar 2 yıl boyunca bu durum korunmuştur.

Tablo 2: RA-I ve RA-II klinik çalışmalarda ACR cevabı

	Çalışma RA-I Metotreksat kombinasyonu (24 ve 52. haftalar)		Çalışma RA-II Metotreksat kombinasyonu (24. hafta)	
Cevap	Plasebo + MTX N=199	CIMZIA 200mg + MTX, iki haftada bir N=393	Plasebo + MTX N=127	CIMZIA 200mg + MTX, iki haftada bir N=246
ACR 20				
24. Hafta	%14	%59**	%9	%57**
52. Hafta	%13	%53**	N/A	N/A
ACR 50				
24.Hafta	%8	%37**	%3	%33**
52.Hafta	%8	%38**	N/A	N/A
ACR 70				
24.Hafta	%3	%21**	%1	%16*
52.Hafta	%4	%21**	N/A	N/A
Majör Klinik Cevap*	%1	%13**		

CIMZIA vs. plasebo: * $p\leq 0.01$, ** $p<0.001$

* Majör klinik cevap devam eden 6 aylık bir periyod boyunca her değerlendirmede ACR 70 cevabının elde edilmesi olarak tanımlanır.

Wald p değerleri, tedavi ve alan için faktörler ile birlikte lojistik regresyon kullanarak tedavilerin karşılaştırması için kullanılır.

Söz konusu sonlanım noktası ve zaman noktasına veri katkısı olan denek sayısına (n) dayalı N'den farklı olabilecek cevap yüzdesi

Radyografik cevap:

RA-I'de yapısal eklem hasarı radyografiksel olarak değerlendirilmiş ve bu, başlangıca kıyasla 52. haftada mTSS ve bileşenlerinde, erozyon skorunda ve eklem boşluk daralma (JSN) skorunda değişiklik olarak ifade edilmiştir. CIMZIA hastaları, 24. Hafta ve 52. Haftada plasebo alan hastalara kıyasla anlamlı ölçüde daha az radyografik ilerleme göstermiştir. (bakınız Tablo 3). Plasebo grubunda, hastaların %52'si, CIMZIA 200 mg tedavi grubundaki hastaların ise %69'u, 52. haftada radyografik ilerleme (mTSS \leq 0.0) göstermemiştir.

Tablo 3: RA-I' de 12 ay boyunca değişiklikler

	Plasebo + MTX N=199 Ortalama (SD)	CIMZIA 200mg +MTX N=393 Ortalama (SD)	CIMZIA 200mg + MTX – Plasebo+ MTX Ortalama farkı
mTSS 52. Hafta	2.8 (7.8)	0.4 (5.7)	-2.4
Erozyon skoru 52. Hafta	1.5 (4.3)	0.1 (2.5)	-1.4
JSN skoru 52. Hafta	1.4 (5.0)	0.4 (4.2)	-1.0

p değerleri, hem mTSS hem erozyon skoru için <0.001 , JSN skoru için de ≤ 0.01 'dir. Başlangıca göre sıralanmış değişimlerdeki her ölçüm için bölge ve tedavinin faktör olarak ve başlangıç değerinin de kovaryant olarak alındığı bir ANCOVA analizi yapılmıştır.

RA-I'de başlangıçta aktif tedaviye randomize edilen 783 hastadan 508'i 52 haftalık plasebo-kontrollü tedaviyi tamamlamıştır ve açık-etiketli ek çalışmaya girmiştir. CIMZIA (RA-I ve açık etiketli ek çalışma) ile en az 2 yıllık tedaviyi tamamlamış ve 2.yıl zaman noktasında değerlendirilebilir veriye sahip 449 hastadan oluşan alt grupta yapısal hasarın ilerlemesinin devamlı olarak inhibe edildiği gösterilmiştir.

Fiziksel fonksiyon cevabı ve sağlıkla ilişkili sonuçlar:

RA-I ve RA-II'de CIMZIA ile tedavi edilen hastaların plaseboya kıyasla, Sağlık Değerlendirme Anketi-Sakatlık İndeksi (HAQ-DI) tarafından değerlendirilen fiziksel fonksiyonunda ve Yorgunluk Değerlendirme Skalası (FAS) tarafından bildirilen 1. haftadan çalışmaların sonuna kadar yorgunluk durumunda anlamlı iyileşmeler olduğu rapor edilmiştir. Her iki klinik çalışmada da CIMZIA ile tedavi edilen hastaların, SF-36 Fiziksel ve Mental Bileşen Özetleri ve tüm alan skorlarında anlamlı ölçüde yüksek iyileşmeler görülmüştür. Açık etiketli ek çalışmadan RA-I'e kadar 2 yıl boyunca, fiziksel fonksiyon ve HRQoL'deki iyileşmeler korunmuştur. CIMZIA ile tedavi edilen hastalar için plaseboya kıyasla Çalışma Üretkenlik Anketi'nde istatistiksel açıdan anlamlı iyileşmeler olduğu bildirilmiştir.

DoseFlex klinik çalışması

CIMZIA'nın 2 doz rejiminin (2 haftada bir 200 mg ve 4 haftada bir 400 mg) plaseboya karşı etkililik ve güvenliliği, ACR kriterleri'ne göre aktif romatoid artrit teşhisi konmuş, MTX'e yeterli cevap vermeyen, erişkin hastalarda 18 haftalık açık etiketli başlangıç çalışması ve 16 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışma ile değerlendirilmiştir.

Hastalar, açık etiketli başlangıç döneminde 0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg'lık yükleme dozunu takiben 2 haftada bir 200 mg CIMZIA almışlardır. 16. haftada tedaviye cevap verenler (ACR 20'ye erişenler), 18. haftada 16 haftalık ek süre boyunca MTX ile kombine olarak; her 2 haftada bir 200 mg CIMZIA, her 4 haftada bir 400 mg CIMZIA veya plaseboya randomize edilmişlerdir (toplam çalışma süresi: 34 hafta). Bu üç grup, aktif başlangıç dönemini takiben klinik cevap açısından iyi dengelenmiştir (ACR 20: 18. haftada %83-84).

Bu çalışmanın primer sonlanım noktası 34. haftada ACR 20 cevap verme oranıdır. 34. haftadaki sonuçlar Tablo 4'te gösterilmiştir. 34. haftada İki CIMZIA rejimi de sürdürülebilir klinik cevap vermiştir ve bu cevap istatistiksel olarak plaseboya karşılık anlamlıdır. ACR 20 sonlanım noktasına hem 2 hafada bir 200 mg'lık hem de 4 haftada bir 400 mg'lık CIMZIA ile erişilmiştir.

Tablo 4: 34. haftada Doseflex klinik çalışmasındaki ACR cevabı

0-16 Hafta arasında tedavi rejimi	0., 2. ve 4. Haftada CIMZIA 400 mg + MTX ve bunu takiben her 2 haftada bir CIMZIA 200 mg + MTX		
18. ila 34. hafta arasında randomize, çift kör tedavi rejimi	Plasebo + MTX	Her 2 haftada bir CIMZIA 200 mg + MTX	Her 4 haftada bir CIMZIA 400 mg + MTX
	N=69	N=70	N=69
ACR20	%45	%67	%65
p-değeri*	N/A	0.009	0.017
ACR50	%30	%50	%52
p-değeri*	N/A	0.020	0.010
ACR70	%16	%30	%38
p-değeri*	N/A	0.052	0.005

N/A: Uygulanabilir değildir.

* CIMZIA 200 mg vs plasebo ve CIMZIA 400 mg vs plasebo karşılaştırmaları için Wald-p değerleri, tedavi için faktörler ile birlikte lojistik regresyon modeli kullanılarak hesaplanır.

Psöriyatik artrit

Psöriyatik Artrit Sınıflandırma Kriterleri'ne göre (CASPAR) en az 6 aydır aktif psöriyatik artrit başlangıcı olan 18 yaş ve üzeri 409 erişkin hastada yapılan çok merkezli randomize, plasebo-kontrollü, çift-kör klinik çalışmada (PsA001) CIMZIA'nın etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Hastalarda 3 ve üzeri şiş ve hassas eklem bulunmakta olup akut faz reaktanları artmıştır. Hastalar ayrıca aktif psöriyatik deri lezyonlarına ya da dökümanente edilmiş bir psöriyazis geçmişi sahiptir ve en az 1 ya da daha fazla DMARD'a cevap vermemiştir.

Hastaların daha önce bir TNF antagonistiyle tedavi edilmiş olmasına izin verilmiş ve hastaların %20'si daha önce TNF antagonistine maruz kalmıştır. Hastalar 0, 2 ve 4'üncü haftada 400 mg'lık CIMZIA yükleme dozu (her iki tedavi kolu için) veya plasebo almış ve bunu takiben iki haftada bir 200 mg veya dört haftada bir 400 mg CIMZIA veya 2 haftada bir plasebo ile idame etmiştir. Eş zamanlı NSAİ ilaç ve konvansiyonel DMARD alan hastaların yüzdesi sırası ile %72.6 ve %70.2'dir. İki primer sonlanım noktası; 12. Haftada ACR20 cevabını veren hastaların yüzdesi ile 24. haftadaki modifiye Total Net Skorunda (mTSS'de) başlangıç noktasından olan değişikliklerdir. Predominant semptomları sakroilit ya da aksiyel spondilartrit olan hastalarda CIMZIA'nın etkililiği ve güvenliliği ayrı olarak analiz edilmemiştir.

ACR cevabı:

CIMZIA ile tedavi edilen hastalara, plasebo alan hastalara kıyasla 12. Hafta ve 24. Hafta'da istatistiksel anlamı daha yüksek ($p<0.001$) ACR 20 cevabı elde edilmiştir.

Tablo 5: PsA001 klinik çalışmasının temel etkililik sonuçları (hasta yüzdeleri)

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

(a) CIMZIA 0, 2 ve 4. Haftalarda 400 mg yükleme dozunu takiben her 2 haftada bir 200 mg verilmiştir.

(b) CIMZIA 0, 2 ve 4. Haftalarda 400 mg yükleme dozunu takiben her 4 haftada bir 400 mg verilmiştir.

(c) Başlangıçta en az %3 psöriyatik tutulum BSA'sı bulunan deneklerde.

* $p<0.01$, CIMZIA vs plasebo

** $p<0.001$, CIMZIA vs plasebo

*** $p<0.001$ (nominal), CIMZIA vs plasebo

Sonuçlar randomize gruptandır.

Tedavi Farkı: CIMZIA 200 mg-plasebo, CIMZIA 400 mg –plasebo (ve buna karşılık gelen 95% CI ve p-değeri) çift taraflı Wald asimptotik standart hataları testi ile hesaplanmıştır. NRI (cevapsızlara dayanılarak) tedaviyi bırakanlar veya eksik verisi olan hastalar için kullanılmıştır.

ACR20 cevap verenlerin yüzdesi, CIMZIA ile tedavi edilen hastalar için (her 2 haftada bir 200 mg veya her dört haftada bir 400 mg CIMZIA) plaseboya kıyasla başlangıçtan 24. Haftaya kadar her ziyarette klinik olarak anlamlıdır (her ziyarette nominal $p\leq 0,001$). CIMZIA ile tedavi edilen hastalarda 12. ve 24. Haftada psöriyatik artritin periferik aktivite parametrelerinde (örn. şiş eklem sayısı, ağrılı/hassas eklem sayısı, daktilit ve entezit) iyileşmeler görülmüştür (nominal p değeri $p\leq 0,001$). Başlangıçta her 2 haftada bir 200mg veya her 4 haftada bir 400 mg CIMZIA alacak şekilde randomize edilen 273 hastadan 237'si (%86.8'i) 48. Haftada halen tedaviyi almaya devam etmiştir. Her 2 haftada bir 200 mg CIMZIA ile randomize edilen 138 hastadan 92, 68 ve 48'i sırasıyla ACR20/50/70 cevabı vermiştir. CIMZIA ile tedavi edilen hastalar ayrıca ACR50 ve ACR70 cevap oranlarında anlamlı iyileşmeler göstermiştir. PsA001 klinik çalışmasının temel etkililik sonuçları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Radyografik cevap:

PsA001 klinik çalışmasında yapısal eklem hasarının ilerlemesinin inhibisyonu radyografiksel olarak değerlendirilmiş ve bu, başlangıca kıyasla 24. haftada mTSS ve bileşenlerinde, erozyon skorunda (ES) ve eklem aralığı daralma (JSN) skorunda değişiklik olarak ifade edilmiştir. mTSS skoru psöriyatik artrit için el distal interfalanksiyal eklemlerinin dahil edilmesi ile modifiye edilmiştir. CIMZIA tedavisi 24. Haftada başlangıçtan itibaren mTSS skorundaki

değişiklik ile tayin edildiği gibi radyografik ilerlemeyi plasebo alan hastalara kıyasla anlamlı ölçüde inhibe etmiştir. (LS ortalama [\pm SE] skoru plasebo grubunda 0.28 [\pm 0.07] iken CIMZIA bütün dozajlar grubunda 0.06 [\pm 0.06]: p=0.007).

Radyografik ilerleme riski yüksek olan hasta alt grubunda (başlangıç m TSS skoru>6), radyografik ilerlemenin inhibisyonu CIMZIA tedavisi ile 48 haftaya kadar elde edilmiştir.

Fiziksel fonksiyon cevabı ve sağlık ile ilişkili sonuçlar:

PsA001 klinik çalışmasında hastaların fiziksel fonksiyonları Sağlık Değerlendirme Anketi-Engellilik İndeksi ile (HAQ-DI); ağrıları Artrit Ağrısı Hasta Değerlendirmesi (PAAP) ile; yorgunlukları ise Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (FAS) ile değerlendirilerek CIMZIA ile tedavi olan hastalarda plaseboya kıyasla önemli derecede iyileşme olduğu bildirilmiştir. CIMZIA ile tedavi edilen hastalarda, psöriyatik artrit yaşam kalitesi (PsAQoL) ve SF-36 Fiziksel ve Mental Bileşenler ile ölçülen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde ve Çalışma Üretkenlik Anketi ile ölçülen psoriyatik artrit ile ilişkili iş ve evde üretkenlikte, plaseboya kıyasla, önemli derecede iyileşme bildirilmiştir. Bu iyileşmeler 48. Haftaya kadar devam etmektedir.

Aksiyel spondilartrit

CIMZIA'nın etkililiği ve güvenliliği Uluslararası Spondilartrit Değerlendirme Topluluğu (ASAS) tarafından aksiyel spondilartrit sınıflandırma kriterlerinde belirtildiği şekilde; en az üç aydır aktif aksiyel spondilartriti olan, 18 yaş ve üzeri 325 erişkin hastada yapılan çok merkezli, randomize, plasebo-kontrollü, çift-kör klinik çalışma (AS001) ile değerlendirilmiştir.

Aksiyel spondilartrit genel popülasyonu, ankilozan spondilit (AS) için radyografik kanıtı olan veya olmayan (non-radyografik aksiyel spondilartrit (nr-AksSpA)) ankilozan spondilit (AS) alt popülasyonlarını kapsayacak şekilde çalışmada yer almıştır. Bu çalışmadaki hastalar aktif olarak hastalığı taşımaktadır ve hastalık; BATH Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksinde (BASHAI) tanımlandığı üzere 0'dan 10'a kadar Numaralandırılmış Değerlendirme Ölçeğinde (NRS), BASHAI \geq 4, spinal ağrı \geq 4 olan ve artmış CRP'si veya manyetik rezonans görüntüleme de sakroilite dair güncel kanıt bulunması şeklinde tanımlanmıştır. Hastaların NSAİ ilaçlara karşı tolerans geliştirmesi veya daha önce en az bir NSAİ ilaca karşı yeterli cevap vermemiş olması gereklidir.

Tüm hastaların %16'sı daha önce TNF antagonistine maruz kalmıştır. Hastalar 0, 2 ve 4'üncü haftada 400 mg'lık CIMZIA yükleme dozu (her iki tedavi kolu için) veya plasebo almış ve daha sonra iki haftada bir 200 mg veya dört haftada bir 400 mg CIMZIA ya da plasebo ile tedaviye devam etmiştir. Hastaların %87.7'si eşzamanlı NSAİ kullanmıştır. Primer etkililik sonlanım noktası on ikinci haftadaki ASAS20 cevap oranıdır.

Temel Etkililik Sonuçları:

AS001 klinik çalışmasında 12. haftada ASAS20 cevapları; plasebo alan hastaların %38'ine kıyasla 2 haftada bir 200 mg CIMZIA alan hastaların %58'inde, dört haftada bir 400 mg CIMZIA alan hastaların %64'ünde elde edilmiştir (p<0.01). Genel popülasyonda, ASAS20 cevap verenlerin yüzdesi, plasebo grubuna kıyasla 2 haftada bir 200mg CIMZIA ve 4 haftada bir 400mg CIMZIA alan tedavi gruplarında 1. Haftadan 24. Haftaya kadar her ziyarette, klinik olarak anlamlı ve önemli ölçüde daha yüksektir (her bir ziyarette (p \leq 0.001)). 12. ve 24. Haftalarda ASAS40 cevabı görülen hasta yüzdesi, CIMZIA tedavi gruplarında plasebo alan gruba kıyasla daha yüksektir.

Ankilozan spondilit ile non-radyografik aksiyel spondilartrit alt popülasyonlarında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kadınlarda, 12. Hafta zaman noktasından sonraya kadar, ASAS20 cevapları plasebodan istatistiksel açıdan farklı değildir.

ASAS 5/6, Kısmi Remisyon ve BASHAI-50'deki iyileşmeler 12. ve 24. Haftada istatistiksel açıdan önemlidir ve 48. Haftaya kadar genel popülasyonda ve alt popülasyonda korunmuştur. AS001 klinik çalışmasından elde edilen temel etkililik sonuçları, Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: AS001 klinik çalışmasındaki temel etkililik sonuçları (hasta yüzdesi)

Parametre	Ankilozan spondilit		Non-radyografik aksiyel spondilartrit		Aksiyel Spondilartrit Genel popülasyon	
	Plasebo N=57	CIMZIA Bütün doz rejimleri ^(a) N=121	Plasebo N=50	CIMZIA bütün doz rejimleri ^(a) N=97	Plasebo N=107	CIMZIA bütün doz rejimleri ^(a) N=218
ASAS20^(b,c)						
12. Hafta	%37	%60*	%40	%61*	%38	%61**
24. Hafta	%33	%69**	%24	%68**	%29	%68**
ASAS40^(c,d)						
12. Hafta	%19	%45**	%16	%47**	%18	%46**
24. Hafta	%16	%53**	%14	%51**	%15	%52**
ASAS 5/6^(c,d)						
12. Hafta	%9	%42**	%8	%44**	%8	%43**
24. Hafta	%5	%40**	%4	%45**	%5	%42**
Kısmi remisyon^(c,d)						
12. Hafta	%2	%20**	%6	%29**	%4	%24**
24. Hafta	%7	%28**	%10	%33**	%9	%30**
BASHAI 50^(c,d)						
12. Hafta	%11	%41**	%16	%49**	%13	%45**
24. Hafta	%16	%49**	%20	%57**	%18	%52**

^(a) CIMZIA tüm doz rejimleri = 0,2 ve 4. Haftalarda 400 mg yükleme dozunu takiben her 2 haftada bir 200 mg CIMZIA verilmesinden elde edilen bilgiler ile 0,2 ve 4. Haftalarda 400 mg yükleme dozunu takiben her 4 haftada bir 400 mg CIMZIA verilmesinden elde edilen bilgilerin toplamı

^(b) Randomize kısımdan alınan sonuçlar

^(c) Wald-p değerleri; tedavi ve alan için faktörler ile birlikte lojistik regresyon kullanarak tedavilerin karşılaştırması için kullanılır.

^(d) Bütün analiz kısmı

NA = mevcut değil

*p<0.05, CIMZIA vs plasebo

**p<0.001, CIMZIA vs plasebo

Spinal mobilite:

Spinal mobilite BASMI ile başlangıçta, 12. haftada ve 24. haftada değerlendirilmiştir. Başlangıç sonrası ziyaretlerin her birinde CIMZIA ile tedavi edilen hastalarda plasebo alan hastalara kıyasla klinik olarak anlamlı ve istatistiksel açıdan belirgin farklar gösterilmiştir. Kronik yapısal hasarın non-radyografik aksiyel spondilit artrit hastalarında daha az olması nedeniyle plasebodan farklılık; non-radyografik aksiyel spondilartrit alt popülasyonda ankilozan spondilit alt popülasyonuna kıyasla daha yüksek olmaya eğilimlidir.

Fiziksel fonksiyon cevabı ve sağlık ile ilişkili sonuçlar:

AS001 klinik çalışmasında, hastaların fiziksel fonksiyonları BASFI ile; ağrı ise Total ve Noktürnal Sırt Ağrısı NRS ölçeği ile değerlendirilerek CIMZIA ile tedavi olan hastalarda

plaseboya kıyasla önemli derecede iyileşme olduğu bildirilmiştir. BASHAI – yorgunluk maddesi ile bildirildiği üzere yorgunluk durumunda; ankilozan spondilit yaşam kalitesi (ASQoL), SF-36 Fiziksel ve Mental Bileşen Özetleri ve tüm alan skorları ile ölçüldüğü üzere sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinde plaseboya kıyasla önemli derecede iyileşme olduğu bildirilmiştir. CIMZIA ile tedavi edilen hastalarda, plaseboya kıyasla çalışma üretkenlik anketi ile bildirildiği üzere işte ve evde aksiyel spondilartrit ilişkili üretkenlikte belirgin iyileşmeler olduğu bildirilmiştir. Bu iyileşmeler 48. Haftaya kadar devam etmiştir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) inflamasyonun inhibisyonu:

153 hastanın dahil edildiği bir görüntüleme alt çalışmasında, inflamasyon belirtileri MRI ile 12. haftada değerlendirilmiş ve bu, başlangıca kıyasla sakroiliak eklemler için SPARCC (Kanada Spondilartrit Araştırma Konsorsiyumu) skorunda ve omurga için Berlin modifikasyonlarından bir skor olan ASSpiMRI skorunda değişiklik olarak ifade edilmiştir. CIMZIA ile tedavi edilen hastalarda (tüm doz gruplarında), genel aksiyel spondilartrit popülasyonu ile birlikte ankilozan spondilit ve non-radyografik aksiyel spondilartrit alt popülasyonlarında, sakroiliak eklemler ve omurgadaki inflamasyon belirtilerinde belirgin inhibisyon gözlenmiştir.

İmmünojenisite:

Romatoid Artrit

CIMZIA'ya karşı antikorları olan (en az 1 kez tespit edilmiş) hastaların genel yüzdesi RA plasebo-kontrollü çalışmada %9.6'dır. Antikor-pozitif hastaların yaklaşık üçte biri (toplam popülasyonun %2.6'sı) *in vitro* nötralize edici aktivitesi olan antikorlara sahiptir. Eşzamanlı immünosupresan (MTX) ile tedavi edilen hastalar, başlangıçta immünosupresan almayan hastalara kıyasla daha düşük antikor geliştirme oranına sahiptir. Antikor oluşumu, ilaç plazma konsantrasyonunun düşmesi ve bazı hastalarda da etkililiğin azalması ile ilişkilidir.

Faz III çalışma verilerine dayanan bir farmakodinamik model, MTX ile kombine tedavi olmaksızın, önerilen doz rejiminde (yükleme dozunu takiben iki haftada bir 200 mg) 6 ayda hastaların %15 civarında bir kısmının antikor geliştirdiğini öngörmektedir. Bu sayı eşzamanlı MTX tedavisinin artan dozları ile azalmaktadır. Bu veriler gözlenen veriler ile uyumludur.

Veriler, ELISA' da, CIMZIA'ya karşı antikorlar için pozitif olarak kabul edilen test sonuçlarına sahip hastaların yüzdesini yansıtır ve yüksek ölçüde, tayinin hassasiyetine ve özgünlüğüne bağlıdır. Ayrıca, bir tayin metodunda antikorların gözlenen oranı; numune alımı, numune toplama zamanı, eşzamanlı alınan ilaçlar ve altta yatan hastalık dahil birçok faktörden etkilenebilir. Bu nedenlerden dolayı, CIMZIA'ya karşı antikorların görülme sıklığı ile diğer TNF antagonistlerine karşı antikorların görülme sıklığını karşılaştırmak uygun değildir.

Psöriyatik artrit

Psöriyatik artrit olan hastalar ile yapılan Faz III plasebo kontrollü çalışmada (PsA001) 24. Haftaya kadar CIMZIA'ya karşı antikorları olan (en az 1 kez tespit edilmiş) hastaların genel yüzdesi %11.7'dir. Antikor oluşumu ilaç plazma konsantrasyonunda azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada CIMZIA'ya karşı antikor oluşturmuş hasta sayısı, antikor oluşumunun etkililik üzerine etkisini geçerli bir şekilde değerlendirebilmek için çok azdır.

Aksiyel spondilartrit

Aksiyel spondilartriti olan hastalar ile yapılan Faz III plasebo kontrollü çalışmada (AS001) 24. Haftaya kadar CIMZIA'ya karşı antikorları olan (en az 1 kez tespit edilmiş) hastaların genel yüzdesi %4.4'tür. Antikor oluşumu ilaç plazma konsantrasyonunda azalma ile ilişkilendirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Sertolizumab pegol plazma konsantrasyonları büyük ölçüde doz-orantılıdır ve romatoid artritli hastalarda gözlemlenen farmakokinetik sağlıklı deneklerde görülenle uyumludur.

Emilim:

Subkütan uygulamayı takiben, sertolizumab pegolün doruk plazma konsantrasyonları, enjeksiyon sonrası 54-171 saat arasına ulaşır.

Sertolizumab pegol iv uygulamaya kıyasla sc uygulamayı takiben yaklaşık %80'lik (%76-88 arasında değişen) bir biyoyararlanıma (F) sahiptir.

Dağılım:

Görünür dağılım hacmi (V/F) RA'li hasta popülasyon farmakokinetik analizlerinde 8.01L olarak hesaplanmıştır.

Biyotransformasyon:

PEGilasyon, PEG polimerlerinin peptidlere kovalen bağlanması, birçok değişik mekanizma (renal klerensin azalması, proteolizin azalması ve immünojenisitenin azalması dahil) ile dolaşımdan bu bileşiklerin biyotransformasyonunu ve eliminasyonunu geciktirir. Dolayısıyla sertolizumab pegol PEG ile konjuge edilmiş bir antikor Fab' fragmentidir, bu konjugasyon Fab'ın terminal plazma yarılanma ömrünü ($t_{1/2}$), tam bir antikor ürünü ile elde edilebilecek yarılanma ömrü değerine uzatmak içindir.

Eliminasyon:

Test edilen tüm dozlar için terminal eliminasyon fazı yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 14 gündür. RA popülasyon farmakokinetik analizinde sc uygulamayı takiben hesaplanan klerens, %30.8'lik bir denekler arası ve %22.0'lik vakalar arası bir değişkenlik ile 21.0 ml/saattir. Sertolizumab pegole karşı antikorların bulunması, klerenste yaklaşık 3 kat bir artışa neden olur. 70 kg'lık bir kişi ile karşılaştırıldığında, 40kg ve 120kg ağırlığındaki her bir RA hastasında sırasıyla klerens %29 daha düşük ve %38 daha yüksektir.

Fab' fragmenti protein bileşiklerinden meydana gelir ve proteoliz ile peptid ve aminoasitlere parçalanması beklenir. De-konjuge PEG bileşiği hızlıca plazmadan elimine olur ve bilinmeyen bir dereceye kadar idrar yoluyla atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Sertolizumab pegol plazma konsantrasyonları büyük ölçüde doz-orantılıdır

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş:

Geriyatrik popülasyon: Yaşlı deneklerde özel klinik çalışmalar yapılmamıştır. Ancak, 78 deneğin (popülasyonun %13.2'si) 65 yaş ve üzeri olduğu ve en yaşlı deneğin 83 yaşında olduğu romatoid artritli hastalarda yapılan popülasyon farmakokinetik analizinde yaşı bir etkisi gözlenmemiştir.

Cinsiyet:

Sertolizumab pegolün farmakokinetiği üzerine cinsiyetin bir etkisi bulunmamaktadır. Vücut ağırlığının azalması ile klerens azaldığından, kadınlarda genellikle daha yüksek bir sertolizumab pegol sistemik maruziyeti elde edilebilir.

Karaciğer/ Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin sertolizumab pegolün veya PEG fraksiyonunun farmakokinetiği üzerine etkisini değerlendirmek için özel klinik çalışmalar yapılmamıştır. Ancak, hafif böbrek yetmezliği olan denekleri baz alan popülasyon farmakokinetik analizi, kreatinin klerensinin bir etkisi olmadığını göstermiştir. Orta ve ağır böbrek yetmezliğinde dozlama önerisi yapabilmek için yeterli veri bulunmamaktadır.

Sertolizumab pegolün PEG fraksiyonunun farmakokinetiğinin böbrek fonksiyonuna bağlı olacağı beklenmektedir fakat böbrek yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir.

Karaciğer yetmezliğinin sertolizumab pegolün farmakokinetiği üzerine etkisini değerlendirmek için özel klinik çalışmalar yapılmamıştır.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki:

Faz II ve Faz III klinik veriler baz alınarak, dozlama aralığı boyunca sertolizumab pegolün ortalama plazma konsantrasyonu (C_{avg}) ve etkililik (ACR 20 cevap tanımı) arasında bir popülasyon maruziyet-cevap ilişkisi kurulmuştur. ACR 20 cevabın maksimum olasılığının yarısını (EC50) üreten tipik C_{avg} 17 mikrogram/ml'dir (%95 CI: 10-23 mikrogram/ml).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sinomoligus maymununda pivotal klinik olmayan güvenlilik çalışmaları yapılmıştır. Sıçanlarda ve maymunlarda, insanlara verilenlerden daha yüksek dozlarda, çok sayıda organda (lenf düğümleri, enjeksiyon bölgeleri, dalak, böbreküstü bezi, uterus, serviks, beyinin koroid pleksusu ve koroid pleksusun epitelial hücreleri) esasen makrofajlarda, histopatoloji ile açıklanan hücrel vaküolasyon bulunmuştur. PEG bileşiğinin hücrel alımı sonucu bu bulgunun ortaya çıktığı olasıdır. İnsan vaküole makrofajların *in vitro* fonksiyonel çalışmaları, test edilen tüm fonksiyonların muhafaza edildiğini göstermektedir. Sıçanlardaki çalışmalar, uygulanan PEG'in %90'ından fazlasının tek doz uygulamayı takiben 3 ay içinde elimine olduğunu ve başlıca atılım yolunun idrarla atılım olduğunu göstermektedir.

Sertolizumab pegol, rodent TNF ile çapraz reaksiyona girmemektedir. Bu nedenle, üreme toksikoloji çalışmaları, sıçan TNF'i tanıyan bir homolog reaktifi ile yapılmıştır. Bu verilerin değeri ile insan risk değerlendirmesi sınırlayıcı olabilir. Devam eden TNF α supresyonunu takiben bir rodent anti-rat TNF α PEG'lenmiş Fab' (cTN3 PF) kullanarak sıçanlarda anne sağlığında ve üreme potansiyelinde, embriyo-fetal ve peri- ve post natal üreme indisleri üzerinde advers etki görülmemiştir. Erkek sıçanlarda, sperm motilitesinin azalması ve sperm sayısında bir düşme trendi gözlenmiştir.

Dağılım çalışmaları ile cTN3PF'nin fetal ve neonatal dolaşıma plasental ve süt transferinin ihmal edilebilir olduğu gösterilmiştir. İn vitro insan kapalı dolaşım plasental geçiş modelinden elde edilen veriler, fetal kompartmana transferin az veya ihmal edilir düzeyde olduğunu önermektedir.

Klinik öncesi çalışmalarda mutajenik veya klastojenik etkiler gösterilmemiştir. CIMZIA ile karsinogenisite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum asetat
Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları olmadığından bu tıbbi ürünler diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C arasında saklayınız. Dondurmayınız ve ışıktan koruyunuz.
Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

2 adet 200 mg sertolizumab pegol içeren bromobütil kauçuk tıpalı 1 ml kullanıma hazır cam (tip I) enjektör ve 2 alkollü tampon

Enjektörün hiçbir bileşeni lateks içermez.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Bu tıbbi ürün sadece tek bir kullanım içindir.

Kullanıma hazır enjektör içinde CIMZIA'nın hazırlanması ve uygulanması için ayrıntılı bilgiler kullanma talimatında yer almaktadır.

7. RUHSAT SAHİBİ

UCB Pharma A.Ş.
Rüzgarlıbahçe, Cumhuriyet cad.
Gerçekler Sitesi, B Blok Kat:6
Kavacık / Beykoz 34805
İstanbul / TÜRKİYE

8. RUHSAT NUMARASI
135/01

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 13.12.2012
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-