

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CIMZIA 200 mg/ml enjeksiyonluk çözelti içeren S.C. steril kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 mL'lik kullanıma hazır enjektör içinde:

Certolizumab pegol 200 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum asetat 1,36 mg

Sodyum klorür 7,31 mg

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 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 metotreksat ile birlikte, daha önce metotreksat ya da diğer bir DMARD ile tedavi edilmemiş erişkin hastalarda, ağır şiddette, aktif ve progresif romatoid artrit tedavisinde kullanılır.

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

Crohn hastalığı

CIMZIA, konvansiyonel tedaviye karşı cevabın yetersiz olduğu orta ile ağır şiddette aktif hastalığı olan erişkin hastalarda Crohn hastalığının bulgu ve belirtilerini azaltma ve klinik cevabın idamesinde endikedir.

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.

Aksiyel spondilartrit

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

- *Ankilozan spondilit (AS)*
Erişkinlerde konvansiyonel tedaviye yeterli cevap alınamamış 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.

Plak psöriazis

CIMZIA, yetişkinlerde siklosporin, metotreksat veya PUVA gibi sistemik tedaviler ile cevap alınamayan, bu ilaçların kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda, orta şiddette veya şiddetli plak psöriazis tedavisinde kullanılır.

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

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 artritli 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 spondilartritli olan erişkin hastalarda başlangıç dozundan sonra önerilen idame dozu iki haftada bir 200 mg ya da dört haftada bir 400 mg'dır. En az 1 yıl boyunca CIMZIA tedavisinden sonra sürdürülebilir remisyonda olan hastalarda idame dozun 4 haftada bir 200 mg olarak azaltılması düşünülebilir (bkz. bölüm 5.1).

Crohn hastalığı

Klinik cevap elde edilen hastalarda, önerilen idame doz her dört haftada bir 400 mg'dır.

Plak psöriazis

Plak psöriazisli erişkin hastalar için başlangıç dozundan sonra CIMZIA idame dozu 2 haftada bir 200 mg'dır. Yeterli cevabın alınmadığı hastalarda 2 haftada bir 400 mg'lık idame dozu da düşünülebilir (bkz. bölüm 5.1).

Plak psöriazisli erişkinlerdeki mevcut veriler, klinik yanıtın genellikle 16 haftalık tedavi içinde elde edildiğini ileri sürmektedir. Tedavinin ilk 16 haftası içinde terapötik yarar kanıtı görülmeyen hastalarda devam eden tedavi dikkatle değerlendirilmelidir. Başlangıçta kısmi yanıt veren bazı hastalar, 16 haftadan sonra devam eden tedaviyle sonradan iyileşme gösterebilir.

Uygulama sıklığı ve süresi

Romatoid artrit, psöriyatik artrit ve aksiyel spondilartrit endikasyonları 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.

CIMZIA orta ila şiddetli aktif Crohn hastalığı olan çocukların tedavisi için değerlendirilmiştir. 6-17 yaş aralığındaki 99 hastada gerçekleştirilen ve 62 haftaya kadar süren açık etiketli, randomize, paralel grup, çoklu doz çalışmada etkililik gösterilememiştir. Çok sayıda hastanın ayrılması nedeniyle çalışma vaktinden erken sonlandırılmıştır.

Geriyatrik 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 enfeksiyonu da dahil, tüm 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 dahil olmak üzere, 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 (eş zamanlı immunosupresif tedavilerin kullanımını içeren) altta yatan koşulları olan hastalarda CIMZIA'nın kullanımı hekimler tarafından dikkatlice değerlendirilmelidir.

Romatoid artritli hastalar, hastalıklarına ve eş zamanlı 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 engellemek için son derece önemlidir.

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.

CIMZIA ile tedavi olan hastalarda ölüme veya hastaneye yatışa sebep olabilen, çoklu-organ sistem ve bölgeleri etkileyebilen ciddi enfeksiyon riski artmıştır. TNF -alfa blokörü ilaçlarla tedavi olan hastalarda bakteriyel, mikobakteriyel, invazif fungal, viral, parazitik kaynaklı fırsatçı enfeksiyonlar ya da aspergilloz, blastomikoz, kandidiyaz, koksidioidomikoz, histoplazmoz, legionella, listeria, pnömosistoz ve tüberküloz dahil olmak üzere diğer fırsatçı patojenler rapor edilmiştir. Hastalarda sıklıkla lokalize hastalıktan sonra yaygın (disemine) hastalık bildirilmiştir.

Tüberküloz:

CIMZIA ile tedaviye başlanmadan önce, tüm hastalar, hem aktif veya inaktif (latent) tüberküloz enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme, tüberküloz hikayesi olan hastalar, aktif tüberkülozlu kişilere önceden olası maruziyet yaşamış hastalar ve daha önce ve/veya halihazırda immünosupresif tedavi gören hastalar için detaylı bir tıbbi 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 düşünülmelidir. BCG aşısı olup olmadığına bakılmaksızın latent tüberküloz enfeksiyonu için herhangi bir potansiyel olması durumunda, CIMZIA ile tedaviye başlamadan önce, tüberküloz taraması için uygun testlerin yapılması düşünülmelidir.

Tedavi öncesinde veya tedavi ile eş zamanlı profilaktik tüberküloz tedavisine rağmen, CIMZIA da dahil olmak üzere TNF-antagonistleri kullanan hastalarda aktif tüberküloz vakaları meydana gelmiştir. Aktif tüberküloz için daha önce başarılı bir tedavi görmüş bazı hastalarda, CIMZIA ile tedavi gördükleri sırada tüberküloz tekrar gelişmiştir.

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) geliştireyorlarsa, tıbbi 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 antagonisti tedavisinin potansiyel rolü bilinmemektedir. Malignite geçmişi olan hastalarda TNF antagonisti tedavisine başlanması veya tedavi esnasında malignite geliştiren hastalarda tedaviye devam edilmesi düşünüldüğü zaman önlem alınmalıdır.

Mevcut bilgiler doğrultusunda, TNF antagonisti ile tedavi edilen hastalarda lenfoma, lösemi veya diğer malignitelerin gelişme riski göz ardı edilmemelidir.

CIMZIA (tüm endikasyonlar için) ve diğer TNF antagonistleriyle yapılan klinik çalışmalarında, plasebo alan kontrol hastalarına göre TNF antagonisti alan hastalar arasında daha çok lenfoma ve diğer maligniteler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Crohn hastalığı ve diğer hastalıkların CIMZIA çalışmalarının kontrollü ve açık etiketli bölümleri süresince, 1.319 plasebo alan hastada 100 hasta yılında 0,6 (0,1, 1,7) oranına karşı, CIMZIA tedavisi alan 4.650 hastada 100 hasta yılı başına 0,5 (0,4, 0,7) oranında (%95 güven aralığı) malignite (non-melanoma deri kanseri hariç) gözlemlenmiştir. Çalışmaların kontrollü kısımlarının sınırlı süresi ve kontrol grubundaki hasta sayısı, kesin sonuçlar çıkarabilmeyi engellemiştir.

Tüm TNF antagonistlerinin klinik çalışmalarının kontrollü kısımlarında, kontrol hastaları ile karşılaştırıldığında, TNF antagonisti alan hastalarda daha çok lenfoma vakası gözlemlenmiştir. Crohn hastalığı ve diğer araştırma kullanımları için CIMZIA'nın kontrollü çalışmalarında, CIMZIA ile tedavi edilen 2.657 hasta arasında bir lenfoma vakası ve plasebo alan 1.319 hasta arasında bir Hodgkin lenfoma meydana gelmiştir.

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 zorlaştırmaktadır. Kronik olarak immünosupresan tedavilerine ihtiyaç duyan Crohn hastaları, TNF antagonisti tedavisinin yokluğunda dahi lenfoma gelişimi açısından genel popülasyondan daha yüksek risk altında olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Malignite geçmişi olan hastaları içeren veya CIMZIA alırken malignite geliştiren hastalarda tedavinin devam ettiği hiçbir klinik çalışma yapılmamıştır.

Romatoid artriti olan ve TNF antagonisti ile tedavi edilen kadın hastalarda servikal kanser oluşumları görülmüştür. CIMZIA kullanan 60 yaş üzeri hastalarda, periyodik servikal kanser taramasına devam edilmelidir.

Deri kanserleri:

Certolizumab pegolü 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 bazısı 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 vakalarının çoğu Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan adolesan ve genç erişkin erkeklerde meydana gelmiştir. Bu hastaların hemen hepsi TNF antagonistiyle eş zamanlı olarak veya teşhisten önce immunosupresan 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 geçmişinde sigara bağımlılığı bulunan hastaların 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 olaylar:

TNF antagonistlerinin kullanımı, multipl skleroz da dahil olmak üzere nadir olarak demiyelinizan hastalığın yeni başlayan veya şiddetlenen klinik belirtileri ve/veya radyografik kanıtı ile ilişkilendirilmiştir. Önceden var olan veya yakın zamanda başlayan demiyelinizan bozuklukları olan hastalarda, CIMZIA tedavisine başlamadan önce, TNF antagonisti 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.

Lateks duyarlılığı

CIMZIA kullanıma hazır enjektörün çıkarılabilir kapağının içinde bulunan iğne kılıfı doğal kauçuk lateks türevi içermektedir. Lateks duyarlılığı olan kişilerde doğal kauçuk lateksi ile temas etmek ciddi alerjik reaksiyonlara sebebiyet verebilir. CIMZIA kullanıma hazır enjektörün çıkarılabilir kapağında bu zamana kadar antijenik lateks proteini tespit edilmemiştir. Ancak lateks duyarlılığı olan kişilerde aşırı duyarlılık reaksiyonuna dair potansiyel riski tamamen dışlanamaz.

İmmünoşüpresyon:

TNF (tümör nekroz faktörü) inflamasyona aracı olduğundan ve hücreşel immün cevapları düzenlediğinden, CIMZIA dahil TNF antagonistlerinin, immünoşüpresyona 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).

Bağışıklama:

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 eş zamanlı olarak canlı aşılarda uygulanmamalıdır.

Romatoid artrit hastaları ile yapılan plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, CIMZIA ile eş zamanlı olarak polisakkarid pnömokok ve influenza aşısı uygulanması durumunda CIMZIA ve plasebo grupları arasında benzer antikor yanıtı gözlemlenmiştir. CIMZIA ve eş zamanlı olarak

metotreksat alan hastalarda, tek başına CIMZIA alan hastalara kıyasla daha düşük humoral yanıt gözlenmiştir. Bu durumun klinik açıdan önemi bilinmemektedir.

Diğer biyolojik ajanlarla eş zamanlı kullanım:

Anakinra (bir interlökin-1 antagonisti) veya abatacept (bir CD28 modülatörü) ve diğer TNF antagonisti etanercept'in birlikte kullanıldığı klinik çalışmalarda, ağır enfeksiyonlar ve nötropeni bildirilmiştir, bu durumun tek başına TNF antagonisti 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 antagonistlerinin 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 güvenilirlik deneyimi sınırlıdır. Eğer bir cerrahi girişim planlanıyorsa, certolizumab 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 parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) tayini:

CIMZIA ile tedavi edilen hastalarda, belirli koagülasyon testleri ile etkileşimler tespit edilmiştir. CIMZIA koagülasyon anomalileri olmayan hastalarda, aPTZ tayin sonuçlarının yanlışlıkla yüksek çıkmasına sebep olabilir. Bu etki, Diagnostica Stago'dan PTZ-Lupus Antikoagülan (LA) testi ve Standart Hedef Aktive edilmiş Parsiyel Tromboplastin Zamanı (SHA-PTZ) Otomat testleri ve Instrumentation laboratuvarlarından Hemosil aPTZ-SP sıvı ve Hemosil liyofilize silika testleri ile gözlenmiştir. Diğer aPTZ tayinleri de etkilenebilir. CIMZIA terapisinin koagülasyon üzerinde *in vivo* etkisinin olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. CIMZIA'yı aldıktan sonra hastalarda, anormal koagülasyon sonuçlarının yorumlanmasına çok dikkat edilmelidir. Trombin zamanı (TZ) ve protrombin zamanı (PZ) 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, 400 mg'ında 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani esasında "sodyum-içermediği kabul edilebilir".

Takip edilebilirlik:

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Popülasyon farmakokinetik analizlerine göre; metotreksat, kortikosteroidler, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve analjezikler ile eş zamanlı tedavinin, certolizumab 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, certolizumab pegolün farmakokinetiği sağlıklı deneklerde daha önce gözlemlenenlere benzer görünmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik 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 kadınlarda gebeliği önlemek için uygun bir doğum kontrolü yönteminin kullanımı düşünülmelidir. Gebelik planlayan kadınlar için CIMZIA'nın eliminasyon oranına bağlı olarak son CIMZIA dozunun uygulamasının ardından 5 ay boyunca doğum kontrol yönteminin kullanılmasına devam edilmesi düşünülebilir (bkz. Bölüm 5.2), ancak kadınların tedaviye olan ihtiyaçları da göz önüne alınmalıdır (aşağıdaki bölüme bakınız).

Gebelik dönemi

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, CIMZIA'nın plasentaya hiç geçmediğini veya minimum düzeyde geçtiğini ve CIMZIA'nın gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olmadığını göstermektedir. Bugüne kadar sınırlı sayıda epidemiyolojik veri (bilinen gebelik sonuçları ile CIMZIA'ya maruz kalmış gebeliklerden 500'den fazla prospektif olarak toplanan veri) elde edilmiştir ve bu veriler CIMZIA'nın malformatif etkisi olduğunu göstermemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, CIMZIA'nın gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerinde etkisi olduğuna dair herhangi bir kanıt ortaya koymamıştır (bkz. bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır ve CIMZIA gebelik esnasında sadece eğer klinik olarak ihtiyaç duyuluyorsa kullanılmalıdır.

Bilinen gebelik sonuçları ile CIMZIA'ya maruz kalmış 1300'den fazla prospektif olarak toplanan gebelikten elde edilen veriler (birinci trimester sırasında 1000'den fazla gebelik CIMZIA'ya maruz kalmıştır) CIMZIA'nın malformatif bir etkisi olmadığına işaret etmektedir. Gebelik sırasında CIMZIA uygulanması ile ilişkili riskte bir artışın olmadığı sonucuna varmak için mevcut klinik deneyim hala sınırlı olduğundan daha fazla veri toplanacaktır.

Bir kemirgen anti-rat TNF α 'nın kullanıldığı hayvan çalışmaları, fetusa bir zarar veya fertilitite 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. CIMZIA gebelik esnasında sadece eğer klinik olarak ihtiyaç duyuluyorsa kullanılmalıdır.

Klinik-dışı çalışmalar, certolizumab pegolün homolog Fab parçacığının (Fc bölgesi olmayan) plasental geçişinin düşük veya ihmal edilebilir düzeyde olduğunu önermektedir (bkz. Bölüm 5.3).

CIMZIA ile tedavi edilen (her anne için 4 haftada bir 400 mg) Crohn hastalığı olan 10 hamile kadında yürütülen bir başka klinik çalışmada, maternal kandaki ve doğumun gerçekleştiği günde kordon ve infant kanındaki certolizumab pegol konsantrasyonları, 0,41 mcg/mL ve üzerindeki konsantrasyonları ölçebilen bir miktar tayini ile ölçülmüştür. CIMZIA'nın son dozu, ortalama olarak doğumdan 19 gün (5-42 gün aralığında) önce verilmiştir. Plazma certolizumab pegol konsantrasyonları, kordon kanında "ölçülebilir değil" ile 1,66 mcg/mL, infant kanında "ölçülebilir değil" ile 1,58 mcg/mL ve maternal kanda 1,87-59,57 mcg/mL aralığında olmuştur. İnfantlardaki plazma certolizumab pegol konsantrasyonları, annelerdekinden (en az %75) daha düşük olmuş ve bu durum certolizumab pegolün plasental transferinin düşük seviyede olduğunu göstermiştir. Bir infantta, plazma certolizumab pegol konsantrasyonu 4 haftadan uzun bir sürede 1,02'den 0,84 mcg/mL'ye inmiştir ve bu durum CIMZIA'nın infantlarda erişkinlerden daha düşük oranda elimine edilebileceğini de göstermiştir.

Bir klinik çalışmada, 16 kadın gebelik sırasında 2 haftada bir 200 mg veya 4 haftada bir 400 mg certolizumab pegol ile tedavi edilmiştir. Doğum sırasında 14 bebekte ölçülen certolizumab pegol plazma konsantrasyonları, 13 örnekte Kantifikasyon Limitinin Altında (BLQ) bulunmuştur; birinde konsantrasyon 0,042 mcg/mL ve doğum sırasındaki bebek/anne plazma oranı %0,09 olarak belirlenmiştir. 4. haftada ve 8. haftada tüm infant konsantrasyonları BLQ olarak kaydedilmiştir. Bebeklerde certolizumab pegol konsantrasyonlarının düşük seviyede olmasının klinik anlamı bilinmemektedir. Gebelik esnasında canlı veya canlı-atenüe aşılarda (örn BCG aşısı) uygulanmadan önce, anneye en son uygulanan CIMZIA dozunu takiben en az 5 ay beklenmesi önerilmektedir (bu aşılarda yararları açık bir şekilde, bebeklere canlı veya canlı-atenüe aşılarda uygulanmasının teorik riskine ağır basmadıkça).

Laktasyon dönemi

CIMZIA tedavisi uygulanmış, emziren 17 kadında yapılan bir klinik çalışmada, certolizumab pegolün plazmadan anne sütüne minimum düzeyde geçtiği gözlenmiştir. 24 saatlik periyot boyunca bebeğe ulaşan maternal certolizumab pegol doz oranı %0,04 ile %0,30 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, certolizumab pegol, oral uygulamadan sonra gastrointestinal sistemde parçalanmış bir protein olduğu için emzirilen bebekte mutlak biyoyararlanımın çok düşük olması beklenmektedir. Bu doğrultuda, CIMZIA, emzirme sırasında kullanılabilir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Erkek kemirgenlerde sperm motilite ölçümleri üzerinde etkiler ve sperm sayısında bir azalma eğilimi fertilité 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 subkütan 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 4.049 hastada kontrollü ve açık etiketli çalışmalarda 92 aya kadar çalışılmıştır.

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 %8,0'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 deri altı doku hastalıkları (CIMZIA ile tedavi edilen hastaların %7,0'ı, plasebo alan hastaların %2,4'ünde) olarak bilinen sistem organ sınıflarına aittir.

Crohn hastalığı

Aşağıda açıklanan veriler, Crohn hastaları ile yapılan çalışmalarda 400 mg subkütan dozda CIMZIA'ya maruziyeti yansıtmaktadır. Kontrollü çalışmalardaki güvenilirlik popülasyonunda, Crohn hastalığı olan toplamda 620 hasta 400 mg dozunda CIMZIA ve 614 gönüllü (0, 2 ve 4. haftada CIMZIA'nın açık etiket dozunun ardından Çalışma Crohn Hastalığı 2 (CH2)'de plaseboya randomize edilen gönüllüler dahil) plasebo almıştır. Kontrollü ve kontrolsüz çalışmalarda, 1.564 hasta aynı doz seviyesinde CIMZIA almıştır; bunlardan 1.350'si 400 mg CIMZIA almıştır. Gönüllülerin yaklaşık %55'i kadın, %45'i erkek, %94'ü beyaz ırk olmuştur. Aktif gruptaki hastaların çoğunluğu, 18-64 yaşları arasında olmuştur.

Kontrollü klinik çalışmalar esnasında, ciddi advers reaksiyon gösteren hastaların oranı CIMZIA için %10, plasebo için %9 olmuştur. CIMZIA ile kontrollü klinik çalışmalarda en yaygın advers reaksiyonlar (CIMZIA ile tedavi edilen hastaların \geq %5'inde meydana gelen ve plaseboya kıyasla daha yüksek insidanslı), CIMZIA ile tedavi edilen hastaların %20'sinde ve plasebo alan hastaların %13'ünde üst solunum yolu enfeksiyonları (örneğin; nazofarenjit, larenjit, viral enfeksiyon); CIMZIA ile tedavi edilen hastaların %7'sinde ve plasebo alan hastaların %6'sında idrar yolu enfeksiyonları (örneğin; mesane enfeksiyonu, bakteriüri, sistit) ve artralji (%6 CIMZIA, %4 plasebo) olmuştur.

Kontrollü klinik çalışmalarda advers reaksiyonlar dolayısıyla tedaviden kesilen Crohn hastalarının oranı, CIMZIA için %8, plasebo için %7 olmuştur. CIMZIA'nın bırakılmasına yol açan en yaygın advers reaksiyonlar (en az 2 hasta için ve plasebodan daha yüksek bir insidansla) abdominal ağrı (%0,4 CIMZIA, %0,2 plasebo), diyare (%0,4 CIMZIA, %0 plasebo) ve intestinal obstrüksiyon (%0,4 CIMZIA, %0 plasebo) olmuştur.

Aksiyel spondilartirit

CIMZIA başlangıçta, 24 haftalık plasebo kontrollü fazı takip eden 24 haftalık doz-kör periyot ve 156 haftalık açık etiketli tedavi periyodu içeren, 4 yıla kadar süren AS001 klinik çalışmasında aktif aksiyel spondilartiriti olan (ankilozan spondilit ve non-radyografik aksiyel

spondilartriti içeren) 325 hastada çalışılmıştır. CIMZIA daha sonra 52 haftalık plasebo kontrollü non-radyografik aksiyel spondilartriti olan 317 hastada çalışılmıştır (AS0006). CIMZIA, sürdürülebilir remisyonda olan hastalar için 48 haftalık açık etiketli (N=736) hazırlık fazının ardından 48 haftalık plasebo kontrollü faz (N=313) içeren ve 96 haftaya kadar devam eden klinik çalışmada (C-OPTIMISE) aksiyel spondilartrit (ankilozan spondilit ve non-radyografik aksiyel spondilartrit dahil) tanılu hastalarda da çalışılmıştır. CIMZIA ayrıca, kayıtlara geçmiş anterior üveit alevlenmesi öyküsü olan 89 aksiyel spondiloartrit hastasında yürütülen 96 haftalık bir açık etiketli çalışmada çalışılmıştır. Dört çalışmanın tümündeki hastalar için ortaya çıkan güvenilirlik profili, romatoid artritteki güvenilirlik profili ve CIMZIA ile elde edilen önceki deneyimler ile tutarlılık göstermektedir.

Psöriyatik artrit

CIMZIA, 24 haftalık plasebo kontrollü fazı takip eden 24 haftalık doz-kör periyot ve 168 haftalık açık etiketli tedavi periyodu içeren, 4 yıla kadar süren PsA001 klinik çalışmasında psöriyatik artritli olan 409 hastada çalışılmıştır. CIMZIA ile tedavi edilen psöriyatik artritli hastalar için güvenilirlik profili, romatoid artritteki güvenilirlik profili ve CIMZIA ile elde edilen önceki deneyimler ile tutarlılık göstermektedir.

Plak psöriazis

CIMZIA psöriazisli 1112 hastanın yer aldığı kontrollü ve açık etiketli çalışmalarda 3 yıla kadar kadar değerlendirilmiştir. Faz III programında, başlangıç ve idame dönemlerini 96 haftalık açık etiketli bir tedavi dönemi takip etmiştir (bkz. Bölüm 5.1). 2 haftada bir 400 mg CIMZIA ve 2 haftada bir 200 mg CIMZIA'nın uzun süreli güvenilirlik profili önceki CIMZIA deneyimleri ile benzer ve tutarlıdır.

16 haftaya kadar kontrollü klinik çalışmalar sırasında, ciddi advers olay gelişen hastaların oranı CIMZIA için %3,5, plasebo için %3,7 olmuştur.

Kontrollü klinik çalışmalarda advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakan hastaların oranı CIMZIA ile tedavi edilen hastalar için %1,5, plasebo alan hastalar içinse %1,4 olarak belirlenmiştir.

16 haftalık süre içerisinde system organ sınıflarına göre bildirilen en yaygın advers reaksiyonlar; enfeksiyonlar ve enfestasyonlar CIMZIA tedavisi alan hastaların %6,1'inde ve plasebo alanların %7'sinde bildirilmiştir; genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar CIMZIA tedavisi alan hastaların %4,1'inde ve plasebo alanların %2,3'ünde bildirilmiştir ve deri ve deri altı doku bozuklukları CIMZIA tedavisi alan hastaların %3,5'inde ve plasebo alanların %2,8'inde bildirilmiştir.

Temel olarak plasebo kontrollü klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası olgular doğrultusunda 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 ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); 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 zoster, papillomavirüs ve influenza dahil)

Yaygın olmayan: Sepsis (multi-organ yetmezliği, septik şok dahil), tüberküloz (miliyer, disemine ve ekstrapulmoner hastalık dahil), fungal enfeksiyonlar (fırsatçı dahil)

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar (kist ve polipler de dahil olmak üzere)

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*, Kaposi Sarkomu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Yaygın olmayan: Anemi, lenfadenopati, trombositopeni, trombositoz

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Seyrek: anjiyonörotik ödem, sarkoidoz, serum hastalığı, panikülit (Eritema nodosum dahil), dermatomiyozit semptomlarının kötüleşmesi***

Endokrin hastalıklar

Seyrek: Tiroid bozuklukları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

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

Seyrek: Hemosideroz

Psikiyatrik hastalıklar

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

Seyrek: İntihar girişimi, deliryum, mental bozukluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı (migren dahil), duyuşal anormallikler

Yaygın olmayan: Periferik nöropatiler, sersemlik hissi, tremor

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

Bilinmiyor: Multipl skleroz*, Guillain-Barre sendromu*

Göz hastalıkları

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Tinnitus, vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Kardiyomiyopatiler (kalp yetmezliği dahil), iskemik koroner arter bozuklukları (miyokard enfarktüsü ve anjina pektoris dahil), aritmiler (atriyal fibrilasyon dahil), palpitasyonlar

Seyrek: Perikardit, atriyoventriküler blok, perikardiyal efüzyon

Vasküler hastalıklar

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, telenjektazi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

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

Seyrek: İnterstisyel akciğer hastalığı, pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

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

Seyrek: Odinofaji, hipermotilite

Hepatobilyer hastalıklar

Yaygın: Hepatit (hepatik enzim artışı dahil)

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

Seyrek: Kolelitiyazis, otoimmün hepatit**

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Alopesi, psöriazis başlangıcı veya kötüleşmesi (palmoplantar püstüler psöriazis dahil) ve ilişkili koşullar, dermatit ve egzema, 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, Stevens-Johnson sendromu***, eritema multiforme***, likenoid reaksiyonlar

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas bozuklukları, kan kreatinin fosfokinaz artışı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

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

Seyrek: Nefropati (Nefrit dahil), nefrotik sendrom

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Menstrual siklus ve uterus kanama bozuklukları (amenore dahil), meme bozuklukları, spontan düşük ve azoospermi

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, genel fiziksel sağlığın bozulması

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.

** Pazarlama sonrası dönemde TNF alfa inhibitörleri kullanan hastalarda seyrek otoimmün hepatit vakaları raporlanmıştır.

*** Bu olaylar TNF antagonistleri ile ilişkilidir.

Enfeksiyonlar:

Crohn hastalığındaki kontrollü çalışmalardaki enfeksiyonların insidansı, CIMZIA ile tedavi edilen hastalar için %38 ve plasebo alan hastalar için %30 olmuştur. Enfeksiyonlar, başlıca üst solunum yolları enfeksiyonlarından (CIMZIA için %20, plasebo için %13) oluşmuştur. Kontrollü klinik çalışmalar esnasındaki ciddi enfeksiyonların insidansı, CIMZIA ile tedavi edilen hastalar için hasta yılı başına %3, plasebo alan hastalar için %1 olmuştur. Gözlemlenen ciddi enfeksiyonlar, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, pnömoni ve piyelonefriti içermiştir.

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 romatoid artrit 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 gibi) yer almaktadır. Zaman boyunca devam eden maruziyet ile artan enfeksiyon riski kanıtı bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

Psöriazisteki plasebo kontrollü çalışmalarda yeni enfeksiyon olgularının insidans oranı CIMZIA tedavisi alan hastalar için 1,37/hasta yılı, plasebo alan hastalar için 1,59/ hasta yılı'dır. Enfeksiyonlar temel olarak üst solunum yolu enfeksiyonları ve viral enfeksiyonlardan (herpes enfeksiyonları dahil) oluşmuştur. Ciddi enfeksiyonların insidansı CIMZIA tedavisi alanlarda

0,02/hasta yılı olmuştur. Plasebo alan hastalarda ciddi enfeksiyon bildirilmemiştir. Zaman içinde sürekli maruziyet ile enfeksiyon riskinde artış kanıtına rastlanmamıştır.

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar:

9.227 hasta yılını temsil eden 4.049 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.

Toplam 1112 hastanın tedavi edildiği ve 2300 hasta yılını temsil eden CIMZIA psöriazis klinik çalışmalarında; melanom dışı cilt kanseri hariç, 1 lenfoma olgusu içeren 11 malignite gözlemlenmiştir.

Otoimmünite:

Crohn hastalığındaki klinik çalışmalarda, negatif başlangıç ANA titrelerine sahip plasebo alan hastaların %2'si ve CIMZIA ile tedavi edilen hastaların %4'ü, çalışmalar esnasında pozitif titreler geliştirmiştir. CIMZIA ile tedavi edilen 1.564 Crohn hastasından biri lupus sendromuna benzer semptomlar geliştirmiştir.

Romatoid artrit klinik çalışmalarında, 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, hematoma, 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 spondilartitli (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 raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine

olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

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: İmmüno-supresanlar, 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 sitotoksisite 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 sitotoksisiteye neden olmaz. Monositler veya lenfositlerde *in vitro* apoptozisi veya nötrofil degranülasyonunu indüklemez.

Klinik etkililik:

Crohn hastalığı

Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CHAI) 220-450 (dahil) puan olarak ifade edilen, orta ila şiddetli aktif Crohn hastalığı olan 18 ve üzeri yaşta hastalarda yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü iki çalışmada CIMZIA'nın etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da CIMZIA 400 mg dozda subkütan olarak uygulanmıştır. Crohn hastalığı için sabit eşzamanlı tedavilere izin verilmiştir.

Çalışma Crohn Hastalığı 1 (CH1)

Çalışma CH1, aktif Crohn hastalığı olan 662 hastada yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışma olmuştur. CIMZIA veya plasebo, 0, 2 ve 4. haftalarda ve daha sonra 24. haftaya kadar her dört haftada bir uygulanmıştır. 6. ve 26. haftalarda değerlendirmeler yapılmıştır. Klinik yanıt CHAI skorunda başlangıca kıyasla en az 100 puanlık azalma olarak; klinik remisyon ise 150 puanlık veya daha az bir mutlak CHAI skoru olarak tanımlanmıştır. Çalışma CH1 için bulgular, Tablo A'da sunulmaktadır. 6. haftada, kontrollerle karşılaştırıldığında, CIMZIA ile tedavi edilen hastalar için klinik yanıt verenlerin oranı istatistiksel olarak önemli oranda daha büyük olmuştur. Klinik remisyon oranlarındaki fark, 6. haftada istatistiksel olarak önemli

olmamıştır. Hem 6. hem de 26. haftada klinik yanıt içerisinde olan hastaların oranındaki fark da istatistiksel olarak önemli olmuş ve klinik yanıtın devamlılığını göstermiştir.

Tablo A Çalışma CH1 – Klinik Yanıt ve Remisyon, Genel Çalışma Popülasyonu

Zaman noktası	Yanıt veya Remisyon %'si (%95 GA)	
	Plasebo (N=328)	CIMZIA 400 mg (N=331)
6. hafta		
Klinik Yanıt [#]	%27 (%22, %32)	%35 (%30, %40)*
Klinik Remisyon [#]	%17 (%13, %22)	%22 (%17, %26)
26. hafta		
Klinik Yanıt	%27 (%22, %31)	%37 (%32, %42)*
Klinik Remisyon	%18 (%14, %22)	%29 (%25, %34)*
Hem 6. hem 26. hafta		
Klinik Yanıt	%16 (%12, %20)	%23 (%18, %28)*
Klinik Remisyon	%10 (%7, %13)	%14 (%11, %18)
* p-değeri < 0,05 lojistik regresyon testi # Klinik yanıt, CHAI'de en az 100 puan azalma olarak ifade edilmektedir; klinik remisyon CHAI ≤ 150 puan olarak ifade edilmektedir.		

Çalışma CH2

Çalışma CH2, aktif Crohn hastalığı olan hastalarda randomize bir tedaviden çekilme çalışması olmuştur. Çalışmaya giren tüm hastalar, başlangıçta 0, 2 ve 4. haftalarda CIMZIA 400 mg ile dozlanmış ve daha sonra 6. haftada klinik yanıt (CHAI skorunda en az 100 puanlık azalma olarak tanımlanmaktadır) için değerlendirilmiştir. 428 klinik yanıt verenden oluşan bir grup, 8. haftadan başlayarak 24. haftaya kadar idame tedavisi olarak her dört haftada bir CIMZIA 400 mg veya plasebo almak üzere 6. haftada randomize edilmiştir. Yanıt vermeyenler 6. haftada çalışmadan çekilmiştir. Son değerlendirme, 26. haftadaki CHAI skoruna dayanmıştır. Tedaviden çekilen veya kurtarma tedavisi alan hastaların klinik yanıtta olmadığı kabul edilmiştir. Randomize edilen, yanıt veren üç hasta çalışma enjeksiyonu almamış ve ITT analizinden dışlanmıştır.

Klinik yanıt ve remisyon için bulgular Tablo B'de gösterilmektedir. 26. haftada, 6. haftada yanıt verenlerin istatistiksel açıdan önemli ölçüde daha büyük oranı, plasebo alan grupla karşılaştırıldığında, CIMZIA ile tedavi edilen grupta klinik yanıt ve klinik remisyonunda olmuştur.

Tablo B Çalışma CH2 – Klinik Yanıt ve Klinik Remisyon

Zaman noktası	Yanıt veya Remisyon %'si (%95 GA)	
	CIMZIA 400 mg x 3 + Plasebo N=210	CIMZIA 400 mg N=215
26. hafta		
Klinik Yanıt [#]	%36 (%30, %43)	%63 (%56, %69)*
Klinik Remisyon [#]	%29 (%22, %35)	%48 (%41, %55)*
* p < 0,05 # Klinik yanıt, CHAI'de en az 100 puan azalma olarak ifade edilmektedir; klinik remisyon CHAI ≤ 150 puan olarak ifade edilmektedir.		

İmmünoşpresanlar ve kortikosteroidlerin başlangıçtaki kullanımının, CIMZIA'ya verilen klinik yanıt üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

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 subkütan olarak uygulanmıştır. CIMZIA'nın MTX'den ayrı olarak DMARD'lar ile kombine kullanımına ait bir deneyim bulunmamaktadır.

Daha önce DMARD kullanmamış (DMARD-naif) aktif romatoid artritli olan yetişkin hastalarda yapılan randomize, plasebo-kontrollü, çift-kör bir klinik çalışmada (C-EARLY) CIMZIA'nın etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. C-EARLY çalışmasında hastalar 18 yaş ve üzerinde, 4 ve daha fazla şiş ve hassas eklemi olan ve 1 yıl içinde orta ila ağır şiddette aktif ve progresif RA tanısı konmuş olmalıdır (2010 ACR/Avrupa Romatoloji Cemiyetleri (EULAR) sınıflandırma kriterlerinde belirtildiği gibi). Başlangıçta, hastalara ortalama 2,9 aydır RA tanısı konmuştur ve hastalar DMARD naiftir (MTX dahil). CIMZIA ve plasebo tedavi kolundaki hastaların her ikisine de 0. haftadan itibaren MTX başlanmış (10 mg/hafta) ve 8. hafta itibarı ile tolere edilebilen maksimum doza kadar titrasyon yapılmış (minimum 15 mg/hafta, maksimum 25 mg/hafta olmasına izin verilmiştir) ve çalışma boyunca korunmuştur (plasebo ve CIMZIA için 8 haftadan sonra ortalama MTX dozu sırasıyla 22,3 mg/hafta ve 21,1 mg/haftadır.).

Tablo 1: Klinik çalışma tanımı

Çalışma numarası	Hasta sayısı	Aktif doz rejimi	Çalışma amacı
RA-I (52 hafta)	982	MTX ile 400 mg (0,2,4. hafta) MTX ile 2 haftada bir 200 mg veya 400 mg	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 200 mg veya 400 mg	Yapısal hasarın inhibisyonu ve belirti ve bulgularının tedavisi için değerlendirme Primer sonlanım noktası: 24. haftada ACR 20
C-EARLY (52 haftaya kadar)	879	MTX ile 400 mg (0,2,4. hafta) MTX ile 2 haftada bir 200 mg	DMARD-naif hastalarda yapısal hasarın inhibisyonu ve belirti ve bulgularının tedavisi için değerlendirme Primer sonlanım noktası: 52.haftada sürdürülebilir remisyon* gösteren hastaların oranı

mTSS: modifiye Total Sharp Skoru

*52. haftada sürdürülebilir remisyon 40 ve 52. haftanın her ikisinde DAS28[ESR]<2,6 olarak tanımlanmıştır.

Belirti ve bulgular:

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. 28 Eklem Değerlendirildiği Hastalık Aktivite İndeksi – Eritrosit Sedimentasyon Hızı (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

Cevap	Çalışma RA-I Metotreksat kombinasyonu (24 ve 52. haftalar)		Çalışma RA-II Metotreksat kombinasyonu (24. hafta)	
	Plasebo + MTX N=199	CIMZIA 200 mg + MTX, iki haftada bir N=393	Plasebo + MTX N=127	CIMZIA 200 mg + 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

C-EARLY çalışması primer ve temel sekonder sonlanım noktalarını karşılamıştır. Çalışmadan elde edilen temel noktalar Tablo 3'te sunulmaktadır.

Tablo 3: C-EARLY çalışması: 52. haftada sürdürülebilir remisyon ve düşük hastalık aktivitesi gösteren hasta yüzdesi

Cevap	Plasebo + MTX N=213	CIMZIA 200 mg + MTX N= 655
Sürdürülebilir remisyon* (40. ve 52. haftada DAS28(ESR) <2,6)	%15,0	%28,9**
Sürdürülebilir düşük hastalık aktivitesi (40. ve 52. haftada DAS28(ESR) ≤3,2)	%28,6	%43,8**

* C-EARLY çalışmasının primer sonlanım noktası (52. haftaya kadar)

Bütün analiz kısmı, cevapsızlara istinaden eksik değerler için kullanılmıştır.

** CIMZIA + MTX vs plasebo +MTX: p<0,001 p değeri; tedavi, bölge, başlangıçtaki RA tanısından itibaren geçen süre (≤4 ay vs >4 ay) faktörleri kullanılarak lojistik regresyon modeli ile hesaplanmıştır.

CIMZIA + MTX grubundaki hastalarda, plasebo+MTX grubuna kıyasla başlangıç noktasından DAS28(ESR)'de 2. hafta gibi kısa bir süreden itibaren daha fazla azalma gözlenmiş ve 52. haftaya kadar devam etmiştir (her ziyarette p<0,001). İyileşme üzerindeki değerlendirmeler (DAS28(ESR) <2,6), Düşük Hastalık Aktivitesi (DAS28(ESR)<3,2) durumu, ziyaretlerde değerlendirilen ACR50 ve ACR70, CIMZIA +MTX tedavisinin plasebo +MTX tedavisine kıyasla daha hızlı ve daha yüksek cevaplar sağlandığını göstermiştir. DMARD-naif hastalarda bu sonuçlar tedavinin 52 haftası boyunca korunmuştur.

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 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 4). Plasebo grubunda, hastaların %52'si, CIMZIA 200 mg tedavi grubundaki hastaların ise %69'u, 52. haftada radyografik ilerleme (mTSS ≤0,0) göstermemiştir.

Tablo 4: RA-I' de 12 ay boyunca değişiklikler

	Plasebo + MTX N=199 Ortalama (SD)	CIMZIA 200 mg +MTX N=393 Ortalama (SD)	CIMZIA 200 mg + 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
Eklem boşluk daralma skoru 52. hafta	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p değerleri, hem mTSS hem erozyon skoru için <0,001, eklem boşluk daralma 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.

C-EARLY'de CIMZIA+MTX, 52. haftada plasebo+MTX ile kıyaslandığında radyografik progresyonu inhibe etmiştir (bakınız Tablo 5). Plasebo+MTX grubunda (mTSS'deki değişiklik \leq 0,5) hastaların %49,7'sinde, CIMZIA+MTX grubunda ($p<0,001$) ise hastaların %70,3'ünde 52. haftada radyografik progresyon görülmemiştir.

Tablo 5: C-EARLY çalışmasında 52. haftada radyografik değişiklik

	Plasebo + MTX N=163 Ortalama (SD)	CIMZIA 200 mg +MTX N=528 Ortalama (SD)	CIMZIA 200 mg + MTX – Plasebo+ MTX Fark*
mTSS 52. hafta	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Erozyon skoru 52. hafta	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
JSN skoru 52. hafta	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Lineer ekstrapolasyon ile radyografik kısım

*Hodges-Lehmann geçiş ve % 95 asimptotik (Moses) güven aralığının nokta tahmini.

**CIMZIA+MTX vs plasebo+MTX $P<0,001$. P değeri; tedavi, bölge, başlangıçtaki RA tanısından itibaren geçen süre (≤ 4 ay vs >4 ay) faktörlerine göre ve başlangıç aralığı ortak değer olarak kullanılarak, ANCOVA modeli ile hesaplanmıştır.

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 tarafından değerlendirilen fiziksel fonksiyonunda ve Yorgunluk Değerlendirme Skalası 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 Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi'ndeki iyileşmeler korunmuştur. CIMZIA ile tedavi edilen hastalar için plaseboya kıyasla Çalışma Üretkenlik Anketi'nde istatistiksel açıdan anlamlı iyileşmeler olduğu bildirilmiştir.

C-EARLY'de CIMZIA+MTX ile tedavi edilen hastalarda 52. haftada, plasebo+MTX ile kıyaslandığında Artrit Ağrısı Hasta Değerlendirmesi'nde değerlendirildiği üzere, ağrıda belirgin bir iyileşme rapor edilmiştir: - 44,0 vs -48,5 (en küçük kare ortalaması) ($p<0,05$).

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 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 6'da 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 haftada bir 200 mg'lık hem de 4 haftada bir 400 mg'lık CIMZIA ile erişilmiştir.

Tablo 6: 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 N=69	Her 2 haftada bir CIMZIA 200 mg + MTX N=70	Her 4 haftada bir CIMZIA 400 mg + MTX N=69
ACR20 p-değeri*	%45 N/A	%67 0,009	%65 0,017
ACR50 p-değeri*	%30 N/A	%50 0,020	%52 0,010
ACR70 p-değeri*	%16 N/A	%30 0,052	%38 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 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 dökümente edilmiş bir psöriazis geçmişine 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.

Çalışmanın 24 haftalık çift-kör plasebo kontrollü tedavi periyodunu, 24 haftalık doz-kör tedavi periyodu ve 168 haftalık açık etiketli tedavi periyodu takip etmiştir. Çalışmanın maksimum süresi 216 haftadır. Hem doz-kör hem de açık etiketli takip periyotlarındaki tüm hastalara CIMZIA verilmiştir. Toplam 264 gönüllü (%64,5) çalışmayı 216. haftanın sonunda tamamlamıştır.

ACR cevabı:

CIMZIA ile tedavi edilen hastalara, plasebo alan hastalara kıyasla 12. hafta ve 24. haftada istatistiksel anlamı daha yüksek ($p < 0,001$) ACR 20 cevabı elde edilmiştir. 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 periferal aktivite parametrelerinde (örn. şiş eklem sayısı, ağrılı/hassas eklem sayısı, daktilit ve entezit) iyileşmeler görülmüştür (nominal p değeri $p \leq 0,001$). PsA001 klinik çalışmasının temel etkililik sonuçları Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: 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.

Başlangıçta her 2 haftada bir 200 mg 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 48. haftada sırasıyla ACR20/50/70 cevabı vermiştir. Her 4 haftada bir 400 mg CIMZIA ile randomize edilen 135 hastadan 89, 62 ve 41'i sırasıyla ACR20/50/70 cevabı vermiştir.

Çalışmada kalan hastalarda, ACR 20, 50 ve 70 cevap oranları 216 hafta boyunca korunmuştur. Bu durum diğer periferik aktivite parametrelerinde de (örn. şiş eklem sayısı, ağrılı/hassas eklem sayısı, daktilit ve entezit) görülmüştür.

Radyografik cevap:

PsA001 klinik çalışmasında yapısal eklem hasarının ilerlemesinin inhibisyonu radyografik olarak değerlendirilmiş ve bu, başlangıca kıyasla 24. haftada mTSS ve bileşenlerinde, erozyon skorunda ve eklem aralığı daralma 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. Çalışmada kalan hastalarda radyografik ilerlemenin inhibisyonu 216. haftaya kadar korunmuştur.

Fiziksel fonksiyon cevabı ve sağlık ile ilişkili sonuçlar:

PsA001 klinik çalışmasında hastaların fiziksel fonksiyonları Sağlık Değerlendirme Anketi-Engellilik İndeksi ile; ağrıları Artrit Ağrısı Hasta Değerlendirmesi ile yorgunlukları ise Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği 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 psöriyatik artrit ile ilişkili iş ve evde üretkenlikte, plaseboya kıyasla, önemli derecede iyileşme bildirilmiştir. Bu iyileşmeler 48. haftaya kadar devam etmektedir. Daha önce belirtilen tüm sonuçlarda iyileşme 216 hafta boyunca korunmuştur.

Aksiyel spondilartrit (non-radyografik aksiyel spondilartrit ve ankilozan spondilit alt popülasyonları)

AS001

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 içermektedir. Bu çalışmadaki hastalar aktif olarak hastalığı taşımaktadır ve hastalık; BATH Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksinde (BASDAI) tanımlandığı üzere 0'dan 10'a kadar Numaralandırılmış Değerlendirme Ölçeği'nde, BASDAI \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 eş zamanlı NSAİ kullanmıştır. Primer etkililik sonlanım noktası on ikinci haftadaki ASAS20 cevap oranıdır.

Çalışmanın 24 haftalık çift-kör, plasebo kontrollü tedavi periyodunu, 24 haftalık doz-kör tedavi periyodu ve 156 haftalık açık etiketli tedavi periyodu takip etmiştir. Çalışmanın maksimum süresi 204 haftadır. Hem doz-kör hem de açık etiketli takip periyotlarındaki tüm hastalara CIMZIA verilmiştir. Toplam 199 gönüllü (randomize edilen gönüllülerin %61,2'si) çalışmayı 204. haftanın sonunda tamamlamıştır.

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 200 mg CIMZIA ve 4 haftada bir 400 mg 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 BASDAI-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 8'de gösterilmiştir. Çalışmada kalan hastalarda, daha önce belirtilen tüm temel etkililik sonuçlarında iyileşme tüm popülasyonda ve alt popülasyonlarda 204 hafta boyunca korunmuştur.

Tablo 8: 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**
BASDAI 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 Bath Ankilozan Spondilit Mobilite İndeksi ile çift-kör, plasebo kontrollü periyotta, başlangıç, 12. hafta ve 24. hafta dahil çeşitli zaman noktalarında 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. Çalışmada kalan hastalarda Bath Ankilozan Spondilit Mobilite İndeksi lineer skorunda 24. haftada elde edilen iyileşme 204 hafta boyunca korunmuştur.

Fiziksel fonksiyon cevabı ve sağlık ile ilişkili sonuçlar:

AS001 klinik çalışmasında, hastaların fiziksel fonksiyonları BASFI ile; ağrı ise Total ve Noktürnal Sırt Ağrısı Numaralandırılmış Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirilerek CIMZIA ile tedavi olan hastalarda plaseboya kıyasla önemli derecede iyileşme olduğu bildirilmiştir. BASDAI – yorgunluk maddesi ile bildirildiği üzere yorgunluk durumunda; Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi, SF-36 Fiziksel ve Mental Bileşen Özetleri ve tüm alan skorları ile ölçüldüğü üzere sağlıkla 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. Çalışmada kalan hastalarda, daha önce belirtilen tüm sonuçlarda iyileşmeler 204 hafta boyunca büyük ölçüde korunmuştur.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) inflamasyonun inhibisyonu:

153 hastanın dahil edildiği bir görüntüleme alt çalışmasında, inflamasyon belirtileri MRI ile 12. haftada değerlendirilmiş ve bu, başlagıca 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), 12. haftada genel aksiyel spondilartrit popülasyonu ile birlikte ankilozan spondilit ve non-radyografik aksiyel spondilartrit alt popülasyonlarında, sakroiliak eklemler ve omurgadaki inflamasyon belirtilerinde belirgin inhibisyon gözlenmiştir. Çalışmada kalan, başlangıç değerleri ve 204. hafta değerleri değerlendirilen hastalarda hem sakroiliak eklemlerde (n=72) hem de omurgada (n=82) inflamatuvar belirtilerin inhibisyonu aksiyel spondilartriti olan popülasyonun tamamında ve ayrıca AS ve nr-axSpA alt popülasyonlarında 204 hafta boyunca büyük ölçüde korunmuştur.

C-OPTIMIZE

Sürdürülebilir remisyonda olan hastalarda doz azaltımı ve tedaviden çekilmenin etkililiği ve güvenliliği, erken aktif axSpA'lı (semptom süresi 5 yıldan az), ASDAS skoru ≥ 2.1 olan (ve AS001 çalışmasıyla benzer hastalık dahil etme kriterleri) ve en az 2 NSAİİ'ye yetersiz yanıt veren ya da NSAİİ'lere intoleransı veya kontrendikasyonu olan erişkin hastalarda (18-45 yaş) değerlendirilmiştir. AxSpA'nın hem AS hem de nr-axSpA alt popülasyonlarında yer alan hastalar 48 haftalık açık etiketli hazırlık dönemine alınarak (Bölüm A) 0, 2 ve 4. haftalarda 400'er mg CIMZIA'nın verildiği 3 yükleme dozunun ardından 6. haftadan 46. haftaya kadar 2 haftada bir 200 mg CIMZIA kullanmıştır.

Sürdürülebilir remisyon sağlayan (en az 12 haftalık dönem boyunca inaktif hastalık [ASDAS < 1.3] olarak tanımlanmıştır) ve 48. haftada remisyonda kalan hastalar Bölüm B'ye randomize edilerek 48 hafta boyunca 2 haftada bir 200 mg CIMZIA (N=104), 4 haftada bir 200 mg CIMZIA (doz azaltımı, N=105) veya plasebo (tedaviden çekilme, N=104) almıştır.

Primer etkililik değişkeni, Bölüm B sırasında alevlenme gelişmeyen hasta yüzdesi olarak belirlenmiştir.

Bölüm B'de alevlenme gelişen, yani 2 ardışık vizitte ASDAS skoru ≥ 2.1 veya Bölüm B sırasında herhangi bir vizitte ASDAS skoru > 3.5 olan hastalar en az 12 hafta boyunca kurtarma tedavisi olarak 2 haftada bir 200 mg CIMZIA almıştır (plasebo alan hastalarda 0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg Cimzia yükleme dozuyla beraber).

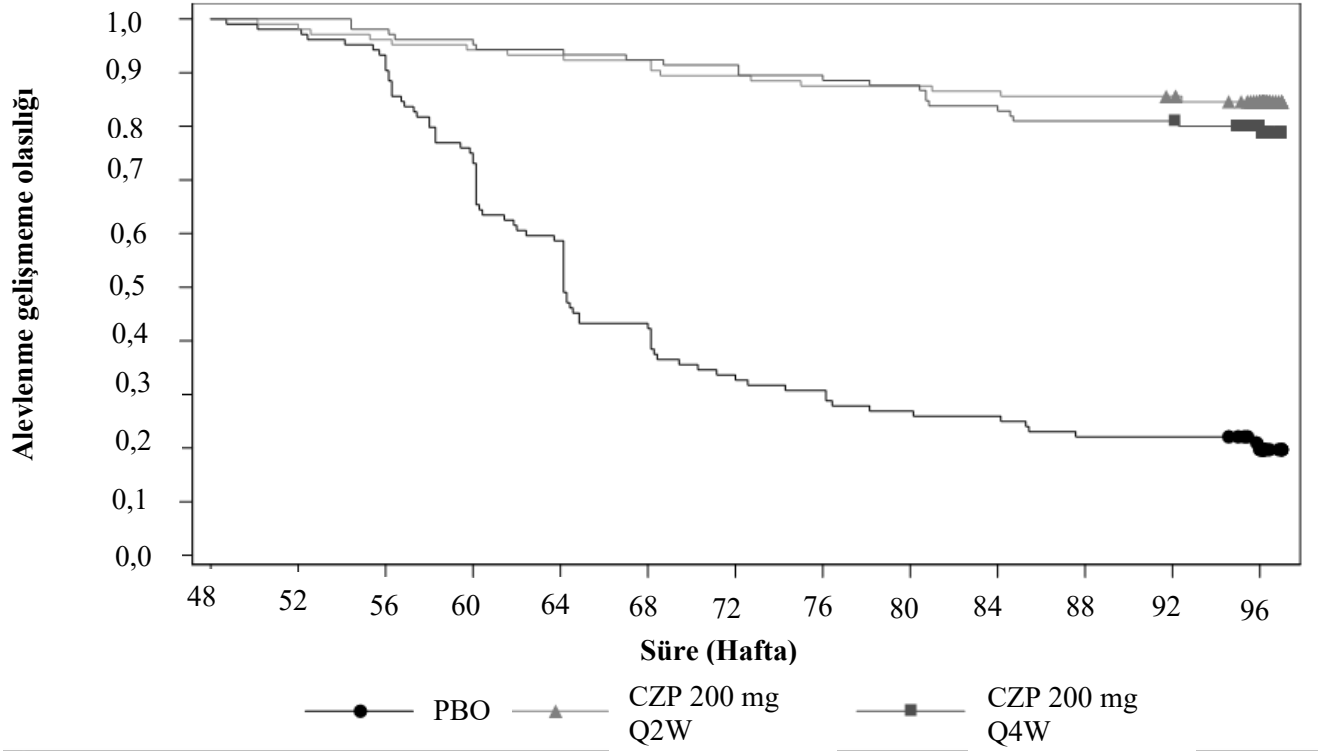
Klinik yanıt

Bölüm A'da 48. haftada sürdürülebilir remisyon sağlayan hasta yüzdesi genel axSpA popülasyonunda %43.9 olarak belirlenmiş ve nr-axSpA (%45.3) ve AS (%42.8) alt popülasyonlarında benzer bulunmuştur.

Bölüm B'de randomize edilen hastalar (N=313) arasında alevlenme gelişmeyen hasta oranı, 2 haftada bir 200 mg CIMZIA tedavisi (%83.7) veya 4 haftada bir 200 mg CIMZIA tedavisine (%79.0) devam edildiğinde, tedaviden çekilmeye (%20.2) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ($p < 0.001$, NRI) daha yüksek kaydedilmiştir.

Tedaviden çekilen grup ile CIMZIA tedavisi alan her iki grup arasında alevlenmeye kadar geçen süreyle ilgili fark istatistiksel olarak anlamlı (her karşılaştırma için $p < 0.001$) ve klinik açıdan anlamlı bulunmuştur. Plasebo grubundaki alevlenmeler CIMZIA bırakıldıktan yaklaşık 8 hafta sonra başlamış ve alevlenmelerin büyük kısmı tedavi bırakıldıktan sonra 24 hafta içinde gerçekleşmiştir (Şekil 1).

Şekil 1: Alevlenmeye kadar geçen süreye ilişkin Kaplan-Meier eğrisi



Yanıt vermeyen impütasyonu (NRI) kullanılmıştır; Bulgular Randomize Kümede elde edilmiştir

Not: Alevlenmeye kadar geçen süre, randomizasyon tarihinden alevlenme tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Alevlenme gelişmeyen çalışma katılımcılarında alevlenmeye kadar geçen süre 96. hafta Vizitinin gerçekleştiği tarihte sansürlenmiştir.

Kaplan-Meier grafiği, katılımcıların $\leq 5\%$inin halen çalışmaya devam ettiği 97. haftada kesilmiştir.

Bölüm B’de elde edilen bulgular Tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 9 : Bölüm B’de 96. haftada klinik yanıtın korunması

Sonlanım noktaları	Plasebo (tedaviden çekilme) N=104	2 haftada bir 200 mg CIMZIA N=104	4 haftada bir 200 mg CIMZIA N=105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Bölüm B Başlangıcı (48. hafta)	84 (80.8)	90 (86.5)	89 (84.8)
96. hafta	11 (10.6)	70 (67.3)*	61 (58.1)*
ASAS40, n (%)¹			
Bölüm B Başlangıcı (48. hafta)	101 (97.1)	103 (99.0)	101 (96.2)
96. hafta	22 (21.2)	88 (84.6)*	77 (73.3)*
Bölüm B başlangıcına göre BASDAI değişikliği (48. hafta), LS ortalaması (SH)²			
96. hafta	3.02 (0.226)	0.56 (0.176)*	0.78 (0.176)*
Bölüm B başlangıcına göre ASDAS değişikliği (48. hafta), LS ortalaması (SH)²			
96. hafta	1.66 (0.110)	0.24 (0.077)*	0.45 (0.077)*

¹ Yanıt vermeyen impütasyonu (NRI) kullanılmıştır; Bulgular Randomize Kümede elde edilmiştir

² Karma model tekrarlı ölçümler (MMRM) kullanılmıştır; Bulgular Randomize Kümede elde edilmiştir

ASDAS-MI = Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi Skoru-Majör İyileşme; ASAS = Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği; ASAS40= ASAS %40 yanıt kriterleri; SH = Standart hata;

Not: ASDAS majör iyileşme, başlangıca göre ≥ 2.0 azalma olarak tanımlanmıştır.

Not: ASDAS klinik iyileşme değişkenleri ve ASAS değişkenlerinin tanımlanması için referans olarak Bölüm A Başlangıcı kullanılmıştır

* Plaseboya kıyasla CIMZIA için nominal p <0.001

Manyetik Rezonans Görüntülemeye (MRI) inflamasyon inhibisyonu

Bölüm B’de inflamasyon bulguları, 48. hafta ve 96. haftada MRI ile değerlendirilmiş ve Berlin modifikasyonlarında ASspiMRI-a skoru ve SIJ SPARCC’de başlangıca göre değişiklik olarak ifade edilmiştir. 48. haftada sürdürülebilir remisyonda olan hastalarda inflamasyon gelişmemiş veya çok düşük düzeyde gelişmiştir; ayrıca tedavi grubundan bağımsız olarak 96. haftada anlamlı inflamasyon artışı gözlenmemiştir.

Alevlenme gelişen hastalarda tekrar tedavi

Bölüm B’de plasebo alan hastaların %70’i (73/104), 4 haftada bir 200 mg CIMZIA tedavisi alan hastaların %14’ü (15/105) ve 2 haftada bir 200 mg CIMZIA tedavisi alan hastaların %6.7’sinde (7/104) alevlenme gelişmiş ve ardından 2 haftada bir 200 mg CIMZIA tedavisi uygulanmıştır.

4 haftada bir 200 mg CIMZIA tedavisine atanan grupta alevlenme gelişen 15 hastanın tamamında 12 haftalık CIMZIA kurtarma tedavisi tamamlanmış ve ASDAS verileri elde edilmiştir; bu hastaların 12'sinde (%80) açık etiketli tedavi tekrar başlatıldıktan 12 hafta sonra ASDAS Düşük veya İnaktif hastalık (tümü ASDAS <2.1) kaydedilmiştir.

Tedaviden çekilmeye atanan grupta alevlenme gelişen 73 hastanın 71'inde 12 haftalık CIMZIA kurtarma tedavisi tamamlanmış ve ASDAS verileri elde edilmiştir; bu hastaların 64'ünde (%90) açık etiketli tedavi tekrar başlatıldıktan 12 hafta sonra ASDAS Düşük veya İnaktif hastalık (tümü ASDAS <2.1) kaydedilmiştir.

C-OPTIMIZE çalışmasının bulgularına göre, bir yıl boyunca CIMZIA tedavisinden sonra sürdürülebilir remisyonda olan hastalarda doz azaltımı düşünülebilir (bkz. bölüm 4.2). CIMZIA tedavisinin bırakılması yüksek alevlenme riskiyle ilişkilidir.

Non-Radyografik aksiyel spondilartrit (nr-AksSpA)

CIMZIA'nın etkililiği ve güvenliliği 52 haftalık, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışma (AS0006) ile erişkin-başlangıçlı aksiyel spondilartriti ve en az 12 aydır süren sırt ağrısı olan 18 yaş ve üzerindeki 317 hastada değerlendirilmiştir. Hastaların nr-AksSpA için ASAS kriterlerini doldurması (aile geçmişi olmaması ve NSAİ ilaçlara iyi yanıt vermemesi) gerekmekte ve normalin üst sınırının üzerinde C-reaktif protein seviyeleri (CRP) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme ile tespit edilmiş sakroilit gibi objektif inflamasyon bulgularının olması, yani inflamatuvar hastalık belirtisi bulunması [pozitif CRP (> ULN) ve/veya pozitif MRI] ancak sakroiliak eklemlerdeki yapısal hasarla ilgili kesin radyografik kanıtı bulunmaması gerekmektedir. Hastalar 0'dan 10'a kadar numaralandırılmış NRS'ye göre BASDAI \geq 4 ve spinal ağrı \geq 4 olarak tanımlanan şekilde aktif hastalık sahibidir. Hastaların NSAİ ilaçlara karşı toleransı olmamalıdır veya daha önce en az 2 NSAİ ilaca karşı yeterli cevap vermemiştir. Hastalar 0, 2 ve 4. haftalarda plasebo veya 400 mg'lık CIMZIA yükleme dozunun ardından her 2 haftada bir 200 mg CIMZIA ile tedavi edilmiştir. Standart bakım (SC) (örn., NSAID'ler, DMARD'lar, kortikosteroidler, analjezikler) kullanımına ve doz ayarlamasına her zaman izin verilmiştir. Primer etkililik değişkeni, 52. haftada elde edilen Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skorundaki majör iyileşme (ASDAS-MI) cevabıdır. ASDAS-MI yanıtı, başlangıç noktasına göre ASDAS azalması (iyileşme) \geq 2,0 olarak veya olabilecek en düşük puana ulaşılması olarak tanımlanmıştır. ASAS 40 sekonder sonlanım noktasıdır. Başlangıçta CIMZIA grubunda ve plasebo grubunda sırasıyla hastaların % 37 ve % 41'i yüksek hastalık aktivitesine (ASDAS \geq 2,1, \leq 3,5), % 62 ve % 58'i ise çok yüksek hastalık aktivitesine (ASDAS > 3,5) sahiptir

Klinik Yanıt

SI eklemlerinde radyografik inflamasyon belirtileri olmayan deneklerde yapılan AS0006 çalışması, daha önce AS001 çalışmasında bu alt grupta gösterilen etkiyi doğrulamıştır.

52. haftada, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla CIMZIA ile tedavi edilen hastaların istatistiksel olarak anlamlı daha büyük bir oranında ASDAS-MI cevabı elde edilmiştir. CIMZIA ile tedavi edilen hastalar plaseboya kıyasla, CRP de dahil olmak üzere, aksiyel spondilartrit hastalık aktivitesinin birçok bileşeninde iyileşme sergilemiştir. Hem 12. hem de 52. haftalarda, ASAS 40 cevapları plasebodan anlamlı derecede daha büyüktür. Temel sonuçlar Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: AS0006 çalışmasında ASDAS-MI ve ASAS 40 cevapları (hasta yüzdesi)

Parametre	Plasebo N=158	CIMZIA ^(a) 200 mg 2 haftada bir N=159
ASDAS-MI 52. hafta	%7	%47*
ASAS 40 12. hafta	%11	%48*
52. hafta	%16	%57*

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

* p<0,001

Tüm yüzdeler bütün analiz kısmında cevap veren hasta oranını yansıtır.

52. haftada, ASDAS'a göre inaktif hastalık sonucunu (ASDAS <1,3) elde eden hastaların yüzdesi, CIMZIA grubu için% 36,4, plasebo grubu için% 11,8 olmuştur.

52. haftada, CIMZIA ile tedavi edilen hastalar, MASES'te plaseboya kıyasla klinik olarak anlamlı bir iyileşme göstermişlerdir (LS ortalama değişimi başlangıca göre sırasıyla -2,4; -0,2 olmuştur).

Plak psöriazis

CIMZIA'nın etkililik ve güvenliliği en az 6 aydır orta ila ağır şiddette kronik plak psöriazisli 18 yaş ve üzerindeki hastaların yer aldığı iki plasebo kontrollü çalışma (CIMPASI-1 ve CIMPASI-2) ve bir plasebo ve aktif kontrollü çalışmada (CIMPACT) değerlendirilmiştir. Hastaların Psöriazis Alan ve Şiddet İndeksi (PASI) skoru ≥ 12 , vücut yüzey alanı (BSA) tutulumu $\geq 10\%$, Hekimin Global Değerlendirmesi (PGA) ≥ 3 'dür ve hastalar sistemik tedavi ve/veya fototerapi ve/veya kemofototerapi adaydır. Önceden herhangi bir biyolojik tedavide 'primer' yanıtı olmayan olarak değerlendirilen hastalar (tedavinin ilk 12 haftası içinde yanıt vermeyenler olarak tanımlananlar) Faz III çalışmalardan (CIMPASI-1, CIMPASI-2 ve CIMPACT) hariç tutulmuştur. CIMZIA'nın etkililik ve güvenliliği CIMPACT çalışmasında etanercept ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

CIMPASI-1 ve CIMPASI-2 çalışmalarında ko primer etkililik sonlanım noktaları 16. haftada PASI 75 elde eden ve PGA "temiz" veya "neredeyse temiz" (başlangıca göre en az 2 puan azalmayla) olarak kaydedilen hastaların oranıdır. CIMPACT çalışmasında, primer etkililik sonlanım noktası 12. haftada PASI 75 elde eden hastaların oranıdır. 16. haftaya ait PASI75 ve PGA anahtar sekonder sonlanım noktaları olarak ele alınmıştır. On altıncı haftaya ait PASI 90, 3 çalışmada da anahtar bir sekonder sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir.

CIMPASI-1 ve CIMPASI-2 çalışmalarında sırasıyla 234 hasta ve 227 hasta değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da hastalar; plasebo veya 2 haftada bir 200 mg CIMZIA (0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg CIMZIA ile yükleme dozundan sonra) ya da 2 haftada bir 400 mg CIMZIA almak üzere randomize edilmiştir. CIMZIA tedavisine randomize edilmiş olup 16. haftada PASI 50 yanıtı elde eden hastalar, 48. haftaya kadar randomize edildikleri dozda CIMZIA almaya devam etmiştir. Orijinal olarak plaseboya randomize edilen 16. hafta itibarıyla PASI 50 yanıtı elde edilip PASI 75 yanıtı elde edilmeyen hastalara 2 haftada bir 200 mg CIMZIA verilmiştir (16, 18 ve 20. haftalarda 400 mg CIMZIA yükleme dozuyla birlikte). 16. haftada yeterli yanıt görülmeyen (PASI 50 yanıtı vermeyen) hastalar en fazla 128 hafta için açık etiketli olarak 2 haftada bir 400 mg CIMZIA almaya uygun bulunmuştur.

CIMPACT çalışması 559 hastayı değerlendirmiştir. Hastalar 16. haftaya kadar plasebo veya 2 haftada bir 200 mg CIMZIA (0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg CIMZIA ile yükleme dozundan sonra) veya 2 haftada bir 400 mg CIMZIA veya 12. haftaya kadar haftada iki kez 50 mg etanercept almak üzere randomize edilmiştir. Orijinal olarak CIMZIA tedavisine randomize edilmiş olup 16. haftada PASI75 yanıtı elde edilen hastalar orijinal dozlama programına göre yeniden randomize edilmişlerdir. 2 haftada bir 200 mg CIMZIA tedavisi alan hastalar, 2 haftada bir 200 mg CIMZIA, 4 haftada bir 400 mg CIMZIA veya plasebo almak için yeniden randomize edilmiştir. 2 haftada bir 400 mg CIMZIA tedavisi alan hastalar, 2 haftada bir 400 mg CIMZIA, 2 haftada bir 200 mg CIMZIA veya plasebo almak için yeniden randomize edilmiştir. Hastalar 48 hafta süresince çift kör plasebo kontrollü bir şekilde değerlendirilmiştir. 16. hafta itibarıyla PASI 75 yanıtı elde etmemiş olan tüm hastalar, bir kurtarma tedavisi koluna geçmiş ve açık etiketli olarak en fazla 128 hafta için 2 haftada bir 400 mg CIMZIA almıştır.

Her üç çalışmada da, 48. haftada PASI 50 yanıtını veren hastalar için 48 haftalık körleştirilmiş idame dönemini 96 haftalık açık etiketli bir tedavi dönemi izlemiştir. 2 haftada bir 400 mg CIMZIA alan hastalar da dahil olmak üzere tüm bu hastalar için, her 2 haftada bir CIMZIA 200 mg alacak şekilde açık etiketli dönem başlatılmıştır.

Hastalar ortalama 45,7 yaşında (18-80 yaş), bunların %7,2'si 65 yaş üzeri olmak üzere ağırlıklı olarak erkek (% 64) ve beyaz ırktı (%94). Bu plasebo kontrollü çalışmalarda plasebo veya CIMZIA almak üzere randomize edilen 850 hastanın %29'u psöriazis tedavisi için önceden sistemik tedavi almamış hastalardır. Psöriazis tedavisi için hastaların %47'si önceden fototerapi veya kemofototerapiye %30'u önceden biyolojik tedavi almıştır. Bu plasebo kontrollü çalışmalarda plasebo veya CIMZIA almak için randomize edilmiş 850 hastanın %14'ü en az bir TNF antagonisti, %13'ü bir anti-IL-17 ve %5'i bir anti-IL 12/23 tedavisi almıştır. Hastaların %18'i başlangıçta psöriyatik artrit öyküsü bildirmiştir. Başlangıçta ortalama PASI skoru 20 olup, 12 ila 69 arasında değişmiştir. Başlangıç PGA skoru orta (%70) ila şiddetli (%30) arasındadır. Ortalama başlangıç BSA %25 olup, %10 ile %96 arasında değişmiştir.

16. ve 48. haftada klinik yanıt

CIMPASI-1 ve CIMPASI-2 çalışmalarının önemli bulguları Tablo 11'da yer almaktadır.

Tablo 11: CIMPASI-1 ve CIMPASI-2 çalışmalarında 16 ve 48. haftalardaki klinik yanıt

	16. hafta			48. hafta	
CIMPASI-1					
	Plasebo N=51	CIMZIA 200 mg 2 haftada bir ^{a)} N=95	CIMZIA 400 mg 2 haftada bir N=88	CIMZIA 200 mg 2 haftada bir N=95	CIMZIA 400 mg 2 haftada bir N=88
PGA temiz veya neredeyse temiz ^{b)}	%4,2	%47,0*	%57,9*	%52,7	%69,5
PASI 75	%6,5	%66,5*	%75,8*	%67,2	%87,1
PASI 90	%0,4	%35,8*	%43,6*	%42,8	%60,2

	16. hafta			48. hafta	
CIMPASI-2					
	Plasebo N=49	CIMZIA 200 mg 2 haftada bir ^{a)} N=91	CIMZIA 400 mg 2 haftada bir N=87	CIMZIA 200 mg 2 haftada bir N= 91	CIMZIA 400 mg 2 haftada bir N= 87
PGA temiz veya neredeyse	%2,0	%66,8*	%71,6*	%72,6	%66,6
PASI 75	%11,6	%81,4*	%82,6*	%78,7	%81,3
PASI 90	%4,5	%52,6*	%55,4*	%59,6	%62,0

^{a)} 0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg yükleme dozunu takiben 2 haftada bir uygulanan 200 mg CIMZIA.

^{b)} PGA 5 kategori ölçeği. “Temiz” (0) veya “neredeyse temiz” (1) şeklindeki tedavi başarısı; psöriazise dair hiçbir bulgu olmaması ya da lezyonlarda normal ila pembe renk olması, plaklarda kalınlaşma olmaması ve minimal fokal pullanma olması veya hiç pullanma olmamasına karşılık gelir.

* CIMZIA vs plasebo: p <0,0001.

PASI ve PGA için yanıt oranları ve p değerleri bir lojistik regresyon modeli doğrultusunda hesaplanmış, eksik veriler için MCMC yöntemine dayalı çoklu impütasyon kullanılarak yaklaşık değer verilmiştir. Kurtarma tedavisine geçen veya tedaviyi bırakan hastalar (PASI 50 yanıtı elde etmemeye dayalı olarak) 48. haftada yanıt vermeyenler olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlar Randomize Kümeden elde edilmiştir.

CIMPACT çalışmasının önemli bulguları Tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 12: CIMPACT çalışmasında 12 ve 16. haftalardaki klinik yanıt

	12. hafta				16. hafta		
	Plasebo N=57	CIMZIA 200 mg 2 haftada bir ^{a)} N=165	CIMZIA 400 mg 2 haftada bir N=167	Etanercept 50 mg haftada iki kez N=170	Plasebo N=57	CIMZIA 200 mg 2 haftada bir N=165	CIMZIA 400 mg 2 haftada bir N=167
PASI 75	%5	%61,3*§	%66,7*§§	%53,3	%3,8	%68,2*	%74,7*
PASI 90	%0,2	%31,2*	%34,0*	%27,1	%0,3	%39,8*	%49,1*
PGA temiz veya neredeyse temiz ^{b)}	%1,9	%39,8**	%50,3*	%39,2	%3,4	%48,3*	%58,4*

^{a)} 0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg yükleme dozunu takiben 2 haftada bir uygulanan 200 mg

CIMZIA.

^{b)} PGA 5 kategori ölçeği. “Temiz” (0) veya “neredeyse temiz” (1) şeklindeki tedavi başarısı; psöriazise dair hiçbir bulgu olmaması ya da lezyonlarda normal ile pembe renk olması, plaklarda kalınlaşma olmaması ve minimal fokal pullanma olması veya hiç pullanma olmamasına karşılık gelir.

* CIMZIA vs plasebo: $p < 0,0001$.

§ Haftada 2 kez 50 mg etanercept’e karşı 2 haftada bir 200 mg Cimzia eşit etkililik göstermiştir (önceden tanımlanmış %10’luk non-inferiorite marjinine göre etanercept ile 2 haftada bir 200 mg Cimzia’nın farkı %8,0, %95 GA-2,9, 18,9)

§§ Haftada iki kez 50 mg etanercepte karşı 2 haftadabir 400 mg Cimzia üstünlük (süperiorite) göstermiştir ($p < 0,05$)

** CIMZIA vs Plasebo $p < 0,001$. Yanıt oranları ve p değerleri bir lojistik regresyon modeline dayanmaktadır. Eksik veriler için MCMC yöntemine dayalı çoklu impütasyon kullanılarak yaklaşık değer verilmiştir.

Sonuçlar Randomize Kümeden elde edilmiştir.

3 çalışmada da, PASI 75 yanıt oranınının 4. haftadan başlayarak CIMZIA için plaseboya kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir.

Her iki CIMZIA dozu da yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, VKİ (vücut kitle indeksi), psöriazis hastalık süresi, sistemik terapilerle önceki tedavi ve biyolojiklerle önceki tedaviye bağlı olmaksızın plaseboya kıyasla etkililik göstermiştir.

Yanıtın korunması

CIMPASI-1 ve CIMPASI-2’nin birleşik analizinde, 16. hafta itibarıyla PASI 75 yanıtı veren hastalar arasında 2 haftada bir 400 mg CIMZIA (175 randomize hastanın 134’ü, N=134) veya 2 haftada bir 200 mg CIMZIA alanlar (186 randomize hastanın 132’si, N=132) için yanıtın 48. haftada korunması sırasıyla %98,0 ve %87,5 olarak kaydedilmiştir. 16. hafta itibarıyla PGA temiz ya da neredeyse temiz olarak kaydedilen hastalar arasında 2 haftada bir 400 mg CIMZIA (175 hastada 103, N=103) veya 2 haftada bir 200 mg CIMZIA (186 hastada N=95) alanlar için yanıtın 48. haftada korunması sırasıyla %85,9 ve %84,3 olarak saptanmıştır.

96 haftalık ek bir açık etiketli tedaviden sonra (144 Hafta) yanıtın korunması değerlendirilmiştir. Randomize edilen tüm hastaların yüzde yirmi birinin takibi, 144. haftadan önce kaybedilmiştir. Her 2 haftada bir 200 mg CIMZIA kullanan ve 48 ila 144. haftalar arasında açık etiketli tedaviye giren tamamlayıcı çalışma hastalarının yaklaşık % 27’sinin dozları yanıtın sürdürülmesi için her 2 haftada bir 400 mg CIMZIA’ya yükseltilmiştir. Tedavi başarısızlığı olan tüm hastaların yanıt vermeyenler olarak kabul edildiği bir analizde; ilgili son nokta için her 2 haftada bir 200 mg CIMZIA alan tedavi grubunda yanıtın sürdürülmesi, 96 haftalık ek bir açık etiketli tedaviden sonra 16. haftada yanıt veren hastalar için PASI 75 % 84,5 olmuş, PGA içinse % 78.4 temiz veya neredeyse temiz olmuştur. Her 2 haftada bir CIMZIA 200 mg alarak açık etiketli döneme giren CIMZIA (her 2 haftada bir 400 mg) tedavi grubunda yanıtın sürdürülmesi, 16. haftada yanıt veren hastalarda PASI 75 için % 84,7 PGA içinse % 73,1 temiz veya neredeyse temiz olmuştur.

Bu yanıt oranları; bir lojistik regresyon modeline dayanır; bu modelde, tedavideki başarısızlık için NRI ile kombine edilerek çoklu impütasyon (MCMC yöntemi) yöntemi kullanılarak eksik veriler 48 veya 144 haftayı geçecek şekilde impüte edilmiştir.

CIMPACT çalışmasında 2 haftada bir 400 mg CIMZIA tedavisi alıp 16. hafta itibarıyla PASI 75 yanıtı veren ve 2 haftada bir 400 mg CIMZIA, 2 haftada bir 200 mg CIMZIA veya plasebo almak üzere yeniden randomize edilen hastalar arasında 48. haftada PASI 75 yanıtı kaydedilenlerin yüzde oranı CIMZIA grupları için plaseboya kıyasla daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %98,0, %80,0 ve %36,0). 2 haftada bir 200 mg CIMZIA tedavisi alıp 16. hafta itibarıyla PASI 75 yanıtı veren ve 4 haftada bir 400 mg CIMZIA, 2 haftada bir 200 mg CIMZIA veya plasebo almak üzere yeniden randomize edilen hastalar arasında 48. haftada PASI 75 yanıtı kaydedilenlerin yüzde oranı da CIMZIA grupları için plaseboya kıyasla daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %88,6, %79,5 ve %45,5). Eksik veriler için yanıt vermeyenler impütasyonu kullanılmıştır.

Yaşam kalitesi / Hasta tarafından bildirilen sonuçlar

16.haftada (CIMPASI-1 ve CIMPASI-2), plaseboya kıyasla Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksinde (DLQI) başlangıca göre istatistiksel anlamlı iyileşmeler gösterilmiştir. 16.haftada DLQI'daki başlangıca göre ortalama düşüşler (iyileşmeler); 2 haftada bir 200 mg CIMZIA ile -8,9 ila -11,1 arasında; 2 haftada bir 400 mg CIMZIA ile -9,6 ila -10,0 arasında değişmektedir ve plasebo için -2,9 ila 3,3 arasındadır.

Ayrıca 16. haftada, CIMZIA tedavisi, Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI) skoru 0 veya 1 olan hastalar bakımından daha yüksek bir oranla ilişkilendirilmiştir (2 haftada bir 400 mg CIMZIA, sırasıyla %45,5 ve %50,6; 2 haftada bir 200 mg CIMZIA sırasıyla %47,4 ve %46,2; plasebo için sırasıyla %5,9 ve %8,2).

DLQI puanındaki iyileşmeler, 144 hafta boyunca sürdürülmüş veya biraz azalmıştır.

CIMZIA tedavisi alan hastalarda Hastane Anksiyetesi ve Depresyon Ölçeğinde (HADS)-D plaseboya kıyasla daha fazla iyileşme bildirilmiştir.

İmmünojenisite:

Aşağıdaki veriler, ELISA'da ve ardından daha hassas bir yöntemde certolizumab pegole karşı antikorlarla ilgili test sonuçları pozitif kabul edilen hasta oranını yansıtır ve yüksek oranda testin hassasiyeti ve spesifikliğine bağlıdır. Bir testte gözlemlenen antikor (nötralizan antikor dahil) pozitifliği insidansı yüksek oranda, testin hassasiyeti ve spesifikliğı, test metodolojisi, örneğin işlenmesi, örnek alma zamanı, eşzamanlı ilaçlar ve altta yatan hastalığı içeren çeşitli faktörlere bağlıdır. Bu nedenle, aşağıda belirtilen çalışmalarda certolizumab pegole karşı gözlemlenen antikor insidansı ile diğer çalışmalarda veya diğer ürünlere karşı gözlemlenen antikor insidansının karşılaştırılması yanıltıcı olabilir.

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 *in vitro* nötralize edici aktivitesi olan antikorlara sahiptir. Eş zamanlı immünosupresan (MTX) ile

tedavi edilen hastalar, başlangıçta immünoşupresan almayan hastalara kıyasla daha düşük antikor geliştirme oranına sahiptir. Antikor oluşumu, ilaç plazma konsantrasyonunun düşmesi ve bazı hastalarda da etkililiğin azalması ile ilişkilidir.

İki uzun süreli (5 yıla kadar süren maruziyet) açık etiketli çalışmada, en az bir durumda CIMZIA'ya karşı antikor oluşturan hastaların toplam oranı %13'tür (tüm hastaların %8,4'ünde CIMZIA'ya karşı geçici antikor oluşmuş ve ilave olarak %4,7'sinde ise kalıcı antikor oluşmuştur). İlaç plazma konsantrasyonunda sürekli düşüş olan antikor pozitif hastaların toplam oranı %9,1 olarak hesaplanmıştır. Plasebo kontrollü çalışmalara benzer şekilde, bazı hastalarda antikor pozitifliği, etkililiğin azalması ile ilişkilendirilmiştir.

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 eş zamanlı MTX tedavisinin artan dozları ile azalmaktadır. Bu veriler gözlenen veriler ile uyumludur.

Psöriyatik artrit

Psöriyatik artritli 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.

Tüm çalışma boyunca (4 yıla kadar süren maruziyet), en az bir durumda saptanabilen, CIMZIA'ya karşı antikor oluşturan hastaların toplam oranı %17,3'tür (%8,7'sinde CIMZIA'ya karşı geçici antikor oluşumu, ilave olarak %8,7'sinde ise kalıcı antikor oluşumu görülmüştür.). İlaç plazma konsantrasyonlarında sürekli düşüş olan antikor pozitif hastaların toplam oranı %11,5 olarak hesaplanmıştır.

Plak psöriazis

Faz III plasebo ve aktif kontrollü çalışmalarda 48 haftaya varan tedavi süresince CIMZIA antikorlarının en az bir kez pozitif bulunduğu hastaların yüzde oranları 2 haftada bir 400 mg CIMZIA ve 2 haftada bir 200 mg CIMZIA için sırasıyla %8,3 (22/265) ve %19,2 (54/281) olarak belirlenmiştir. CIMPASI-1 ve CIMPASI-2 çalışmalarında 60 hastanın antikor pozitif olduğu, bu hastaların 27'sinin nötralizan antikorlar için değerlendirilebilir olduğu ve pozitif test sonuçları verdiği görülmüştür. Açık etiketli tedavi periyodunda ilk antikor pozitifliği hastaların %2,8'inde (19/668) gözlenmiştir. Antikor pozitifliği daha düşük ilaç plazma konsantrasyonuyla ve bazı hastalarda azalmış etkililikle ilişkilendirilmiştir.

Aksiyel spondilartrit

AS001

Aksiyel spondilartriti (ankilozan spondilit ve non-radyografik aksiyel spondilartrit alt popülasyonları) 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.

Tüm çalışma boyunca (192 haftaya kadar süren maruziyet), en az bir durumda saptanabilen, CIMZIA'ya karşı antikor oluşturan hastaların toplam oranı %9,6'dır (%4,8'inde CIMZIA'ya karşı geçici antikor oluşumu, ilave olarak %4,8'inde ise kalıcı antikor oluşumu görülmüştür.).

İlaç plazma konsantrasyonlarında sürekli düşüş olan antikor pozitif hastaların toplam oranı %6,8 olarak hesaplanmıştır.

AS0006 ve C-OPTIMISE

AS0006 çalışmasında ilk kez kullanılan (daha sonra C-OPTIMISE çalışmasında da kullanılmıştır) daha hassas ve ilaç toleranslı test sonucunda CIMZIA'ya karşı ölçülebilir antikor saptanan örnek oranı daha yüksek ve dolayısıyla antikor pozitif olarak sınıflandırılan hasta insidansı daha yüksek bulunmuştur. AS0006 çalışmasında 52 haftaya kadar süren tedavi sonrasında certolizumab pegole karşı antikor pozitif olan hastaların toplam insidansı % 97 (248/255 hasta) olarak bulunmuştur. Sadece en yüksek titreler, azalmış CIMZIA plazma seviyeleri ile ilişkilendirilmiş, ancak etkililik üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. CIMZIA'ya karşı antikorlarla ilgili benzer bulgular C-OPTIMISE çalışmasında da görülmüştür. Ayrıca C-OPTIMISE çalışmasının bulguları, dozun 4 haftada bir 200 mg CIMZIA olarak azaltılmasının immünojenisite sonuçlarını değiştirmedini de göstermiştir.

AS0006 çalışmasında Herhangi bir zamanda anti-CIMZIA antikoru pozitif olan hastaların yaklaşık % 22'sinde (54/248) nötrleştirici olarak sınıflandırılan antikorlar vardır. C-OPTIMISE çalışmasında antikorların nötrleştirme durumu değerlendirilmemiştir.

Crohn hastalığı

Hastalar, çalışma CH1 ve CH2 esnasında, certolizumab pegole karşı antikorlar için çoklu zaman noktalarında test edilmiştir. Antikor pozitif hastaların genel yüzdesi, devamlı olarak CIMZIA'ya maruz kalan hastalarda %8 olmuştur; yaklaşık %6'sı *in vitro* nötralize olmuştur. Antikor gelişimi ile advers olay veya etkililik arasında belirgin bir korelasyon gözlemlenmemiştir. Eş zamanlı immünosupresanlarla tedavi edilen hastalar, başlangıçta immünosupresan almayan hastalardan daha düşük antikor gelişimine sahip olmuştur (sırasıyla %3 ve %11). Aşağıdaki advers olaylar, antikor negatif hastalarla (N=1.242) karşılaştırıldığında antikor pozitif Crohn hastalığı olan hastalarda (N=100) en az %3 daha yüksek insidanda raporlanmıştır: abdominal ağrı, artralji, periferik ödem, eritema nodosum, enjeksiyon bölgesi eriteması, enjeksiyon bölgesi ağrısı, ekstremitelerde ağrı ve üst solunum yolları enfeksiyonu.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Certolizumab pegol plazma konsantrasyonları büyük ölçüde doz-orantılıdır ve romatoid artrit, psöriazis ve Crohn hastalarında gözlemlenen farmakokinetik sağlıklı deneklerde görülenle uyumludur.

Emilim:

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

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

Dağılım:

Kararlı durum dağılım hacmi (V_{ss}) Crohn hastalığı olan hastalarda, romatoid artritli olan hastalarda ve plak psöriazisi olan erişkin hastalarda yapılan popülasyon farmakokinetik analizlerinde 4,7 ila 8 L olarak hesaplanmıştır.

Biyotransformasyon:

PEGilasyon, PEG polimerlerinin peptidlere kovalen bağlanması, birçok değişik mekanizma (renal klirensin azalması, proteolizin azalması ve immünojenisitenin azalması dahil) ile dolaşımdan bu bileşiklerin biyotransformasyonunu ve eliminasyonunu geciktirir. Dolayısıyla certolizumab 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. Certolizumab pegol metabolizması insanlarda çalışılmamıştır.

Eliminasyon:

Test edilen tüm dozlar için terminal eliminasyon fazı yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 14 gündür. RA popülasyon farmakokinetik analizinde S.C. uygulamayı takiben hesaplanan klirens, %30,8'lik bir denekler arası ve %22,0'lik vakalar arası bir değişkenlik ile 21,0 mL/saattir. Bir önceki ELISA metodu kullanılarak değerlendirildiğinde, certolizumab pegole karşı antikorların bulunması, klirenste yaklaşık 3 kat bir artışa neden olur. 70 kg'lık bir kişi ile karşılaştırıldığında, 40kg ve 120kg ağırlığındaki her bir RA hastasında sırasıyla klirens %29 daha düşük ve %38 daha yüksektir. Psöriazisli hastalarda subkütan dozlamayı takiben klirens, kişiler arası değişkenlik %22,2 (CV) olmak üzere 14 mL/saattir.

S.C. dozlamadan sonra klirensin, Crohn hastalığı popülasyonu PK analizinde, %38 denekler arası değişkenlik (CV) ve %16 vakalar arası değişkenlikle birlikte, 17 mL/saat olduğu tahmin edilmiştir.

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:

Certolizumab 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 yaşın bir etkisi gözlenmemiştir. Plak psöriazisli yetişkin hastalara ilişkin bir popülasyon farmakokinetiği analizinde yaşın herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

Cinsiyet:

Certolizumab pegolün farmakokinetiği üzerine cinsiyetin bir etkisi bulunmamaktadır. Vücut ağırlığının azalması ile klirens azaldığından, kadınlarda genellikle daha yüksek bir certolizumab pegol sistemik maruziyeti elde edilebilir.

Karaciğer/ Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin certolizumab 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 klirensinin bir etkisi olmadığını göstermiştir. Orta ve ağır böbrek yetmezliğinde dozlama önerisi yapabilmek için yeterli veri bulunmamaktadır.

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

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

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki:

Faz II ve Faz III klinik çalışmalarda romatoid artritli hastalardan elde edilen veriler doğrultusunda, dozlama aralığı boyunca certolizumab 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 GA: 10-23 mikrogram/mL). Benzer şekilde, psöriazisli hastalardan elde edilen Faz III klinik çalışma verileri doğrultusunda, certolizumab pegolün ortalama plazma konsantrasyonu ve PASI arasında EC90 11,1 mikrogram/mL olmak üzere bir popülasyon maruziyeti-yanıt ilişkisi saptanmıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sinomolgus 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 çıkması 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.

Certolizumab 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 cTN3 PF'nin fetal ve neonatal dolaşıma plasental ve süt transferinin ihmal edilebilir olduğu gösterilmiştir. Certolizumab pegol insan neonatal Fc reseptörüne (FcRn) bağlanmamaktadır. *Ex-vivo* insan kapalı dolaşım plasental geçiş modelinden elde edilen veriler, fetal kompartmana transferin az veya ihmal edilebilir düzeyde olduğunu önermektedir. Ayrıca insan FcRn'si ile transfekte olmuş hücrelerde FcRn aracılı transsitoz deneyleri, ihmal edilebilir transfer olduğunu göstermektedir (bakınız Bölüm 4.6)

Klinik öncesi çalışmalarda mutajenik veya klastojenik etkiler gösterilmemiştir. CIMZIA'nın karsinogenesisite potansiyelini değerlendirmek için hayvanlar üzerinde uzun süreli çalışmalar 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

En fazla 25°C'ye kadar olan oda sıcaklığındaki raf ömrüne ilişkin Bölüm 6.4'e bakınız.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C arasında saklayınız. Dondurmayınız ve ışıktan koruyunuz.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve orijinal ambalajında saklayınız.

CIMZIA kullanıma hazır enjektör, ışıktan korunarak 25°C'ye kadar olan oda sıcaklığında en fazla 10 güne kadar tek bir zaman periyodu için saklanabilir. Bu 10 günlük zaman periyodunun sonunda CIMZIA kullanıma hazır enjektör **ya kullanılmalı ya da hala kullanılmamışsa atılmalıdır.**

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

2 adet 200 mg certolizumab pegol içeren bromobütül kauçuk tıpalı 1 mL kullanıma hazır cam (tip I) enjektör ve 2 alkollü tampon. İğne kılıfı stiren bütadien kauçuk olup doğal kauçuk lateksinin bir türevini içerir (bakınız Bölüm 4.4).

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 Atıklarının 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.

Palladium Tower, Barbaros Mah. Kardelen Sok. No:2 Kat:24/80
34746 Ataşehir, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

135/01

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.12.2012

Ruhsat yenileme tarihi: 06.11.2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

