

1. NÁZOV LIEKU

Cimzia 200 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 200 mg certolizumab pegolu v jednom ml.

Certolizumab pegol je Fab' fragment rekombinantnej, humanizovanej protilátky proti tumor nekrotizujúcemu faktoru alfa (TNF α) získaný z *Escherichia coli* a konjugovaný s polyetylén glykolom (PEG).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry až opalizujúci, bezfarebný až žltý roztok. pH roztoku je približne 4,7.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Cimzia, v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaná na:

- liečbu stredne závažnej až závažnej aktívnej reumatoidnej artritídy (RA) u dospelých pacientov, keď je odpoveď na antireumatiká modifikujúce ochorenie (DMARD – Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), vrátane MTX, nedostatočná. Cimzia sa môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie MTX, alebo keď pokračovanie v liečbe MTX nie je vhodné.
- liečbu závažnej, aktívnej a progresívnej formy RA u dospelých, doteraz neliečených MTX alebo inými DMARD.

Preukázalo sa, že Cimzia znižuje mieru progresie poškodenia kĺbov meranú röntgenologicky a zlepšuje fyzickú funkciu, keď sa podáva v kombinácii s MTX.

Axiálna spondylartritída

Cimzia je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so závažnou aktívnou axiálnou spondylartritídou, ktorú tvorí:

Ankylozujúca spondylitída (AS) (známa aj ako rádiograficky potvrdená axiálna spondylartritída)

Dospelí pacienti so závažnou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, u ktorých nedošlo k primeranej odpovedi na nesteroidné antiflogistiká (NSA) alebo ktorí ich netolerujú.

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS (známa aj ako non-rádiografická axiálna spondylartritída)

Dospelí pacienti so závažnou aktívnou axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, avšak s objektívnymi prejavmi zápalu a to zvýšeným C-reaktívnym proteínom (CRP) a/alebo podľa vyšetrenia magnetickou rezonanciou (MR), u ktorých nedošlo k primeranej odpovedi na NSA alebo ktorí ich netolerujú.

Psoriatická artritída

Cimzia, v kombinácii s MTX, je indikovaná na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých, keď je odpoveď na liečbu DMARD nedostatočná.

Cimzia sa môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie metotrexátu, alebo keď pokračovanie v liečbe metotrexátom nie je vhodné.

Ložisková psoriáza

Cimzia je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí potrebujú systémovú liečbu.

Podrobnosti o terapeutických účinkoch, pozri časť 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár - špecialista so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je indikovaná Cimzia, ktorý bude dohliadať na priebeh liečby. Pacienti majú dostať špeciálnu kartičku s pripomenutiami.

Dávkovanie

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída, axiálna spondylartritída, ložisková psoriáza

Nárazová dávka

Odporúčaná začiatková dávka Cimzie pre dospelých pacientov je 400 mg (podávaná vo forme dvoch 200 mg subkutánnych injekcií) v 0., 2. a 4. týždni. Ak je to vhodné, s podávaním metotrexátu sa má pri reumatoidnej artritíde a psoriatickej artritíde pokračovať počas liečby Cimziou.

Udržiavacia dávka

Reumatoidná artritída

Po začiatkovej dávke je odporúčaná udržiavacia dávka Cimzie u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou 200 mg každé 2 týždne. Po potvrdení klinickej odpovede sa môže zvážiť alternatívne udržiavacie dávkovanie 400 mg každé 4 týždne. Ak je to vhodné, s podávaním MTX sa má pokračovať počas liečby Cimziou.

Axiálna spondylartritída

Po začiatkovej dávke je odporúčaná udržiavacia dávka Cimzie u dospelých pacientov s axiálnou spondylartritídou 200 mg každé 2 týždne alebo 400 mg každé 4 týždne. Po najmenej 1 roku liečby Cimziou sa u pacientov s pretrvávajúcou remisiou môže zvážiť zníženie udržiavacej dávky na 200 mg každé 4 týždne (pozri časť 5.1).

Psoriatická artritída

Po začiatkovej dávke je odporúčaná udržiavacia dávka Cimzie u dospelých pacientov s psoriatickou artritídou 200 mg každé 2 týždne. Po potvrdení klinickej odpovede sa môže zvážiť alternatívne udržiavacie dávkovanie 400 mg každé 4 týždne. Ak je to vhodné, s podávaním MTX sa má pokračovať počas liečby Cimziou.

Pre indikácie uvedené vyššie dostupné údaje ukazujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie v liečbe sa má starostlivo prehodnotiť u pacientov, u ktorých sa nepreukázal žiadny prospech z liečby počas prvých 12 týždňov liečby.

Ložisková psoriáza

Po počiatkovej dávke udržiavacia dávka Cimzie u dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou je 200 mg každé 2 týždne. Dávka 400 mg každé 2 týždne sa môže zvážiť u pacientov s nedostatočnou odpoveďou (pozri časť 5.1).

Podľa dostupných údajov od dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou sa klinická odpoveď zvyčajne dosiahne do 16 týždňov od začatia liečby. Pokračovanie v liečbe sa má starostlivo prehodnotiť u pacientov, u ktorých sa nepreukázal žiadny prínos z liečby do prvých 16 týždňov liečby.

U niektorých pacientov s počiatočnou čiastočnou odpoveďou sa pri pokračovaní v liečbe po uplynutí 16 týždňov môže stav zlepšiť.

Vynechanie dávky

Pacientom, ktorí vynechali dávku, treba odporučiť, aby si aplikovali injekčne ďalšiu dávku Cimzie, hneď ako si spomenú a potom pokračovali v injekčnej aplikácii nasledujúcich dávok tak, ako boli poučení.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia (< 18 rokov)

Bezpečnosť a účinnosť Cimzie u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Nie je potrebná žiadna úprava dávky. Farmakokinetické analýzy populácie nepreukázali žiadny vplyv veku (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek a pečene

V týchto populáciách pacientov sa Cimzia neskúmala. Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania pre dávkovanie (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Celkový obsah (1 ml) naplnenej injekčnej striekačky sa má podávať len vo forme subkutánnej injekcie. Medzi vhodné miesta pre injekčnú aplikáciu patrí stehno alebo brucho.

Po náležitom vyškolení v injekčnej technike si môžu pacienti, ak to ich lekár považuje za vhodné, sami aplikovať injekcie pomocou naplnenej injekčnej striekačky, s lekárskou kontrolou podľa potreby. Naplnenú injekčnú striekačku s chráničom ihly majú používať len zdravotnícki pracovníci. Lekár by mal s pacientom prediskutovať, ktorá forma podania injekcie je najvhodnejšia.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, ako sú sepsa alebo oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Stredne závažné až závažné srdcové zlyhanie (NYHA trieda III/IV) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Pred liečbou Cimziou, počas nej a po jej skončení sa musia u pacientov starostlivo sledovať prejavy a príznaky infekcií, vrátane tuberkulózy. Pretože eliminácia certolizumab pegolu môže trvať až do 5 mesiacov, sledovanie má pokračovať aj počas tohto obdobia (pozri časť 4.3).

Liečba Cimziou sa nesmie začať u pacientov s klinicky významnou aktívnou infekciou, vrátane chronických alebo lokalizovaných infekcií, pokiaľ nie je infekcia zvládnutá (pozri časť 4.3).

Pacientov, u ktorých sa objavila nová infekcia v priebehu liečby Cimziou, je potrebné starostlivo sledovať. Ak sa u pacienta vyskytne nová závažná infekcia, podávanie Cimzie sa má prerušiť, pokiaľ nie je táto infekcia zvládnutá. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia Cimzie u pacientov

s opakovanou alebo oportúnnou infekciou v anamnéze alebo s prebiehajúcimi ochoreniami, ktoré môžu pacientov predisponovať na infekcie, vrátane súbežného používania imunosupresívnych liekov.

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa nemusia prejavovať typické príznaky infekcie, vrátane horúčky, z dôvodu ich ochorenia a súbežne podávaných liekov. Preto je skoré odhalenie akejkoľvek infekcie, predovšetkým atypických klinických prejavov závažnej infekcie, veľmi dôležité, aby sa minimalizovalo oneskorenie diagnostiky a začiatku liečby.

U pacientov, ktorí používajú Cimziu, boli hlásené závažné infekcie, vrátane sepsy a tuberkulózy (vrátane miliárneho, diseminovaného a mimoplúcneho ochorenia) a oportúnne infekcie (napr. histoplazmóza, nokardia, kandidóza). Niektoré z týchto udalostí boli fatálne.

Tuberkulóza

Pred začiatkom liečby Cimziou sa musia všetci pacienti vyšetriť na aktívnu alebo inaktívnu (latentnú) tuberkulóznu infekciu. Toto vyšetrenie má obsahovať podrobnú lekársku anamnézu u pacientov s tuberkulózou v osobnej anamnéze, s možnou predchádzajúcou expozíciou iným jedincom s aktívnou tuberkulózou a s predchádzajúcim a/alebo súčasným používaním imunosupresívnej liečby. U všetkých pacientov sa majú urobiť príslušné skriningové vyšetrenia, napr. tuberkulínový kožný test a röntgen hrudníka (je potrebné postupovať podľa miestnych odporúčaní). Odporúča sa, aby sa vykonanie týchto vyšetrení zaznamenalo v kartičke s pripomenutiami pre pacienta. Predpisujúcich lekárov to upozorní na riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulínového kožného testu, najmä u pacientov, ktorí sú závažne chorí alebo majú oslabený imunitný systém.

V prípade, že je aktívna tuberkulóza diagnostikovaná pred liečbou alebo počas nej, liečba Cimziou sa nesmie začať a musí sa prerušiť (pozri časť 4.3).

Pri podozrení na inaktívnu („latentnú“) tuberkulózu sa treba poradiť s lekárom s kvalifikáciou v liečbe tuberkulózy. Vo všetkých prípadoch popísaných nižšie sa má veľmi dôkladne zvážiť pomer prínosu a rizika liečby Cimziou.

Ak sa stanoví diagnóza latentnej tuberkulózy, musí sa pred začiatkom liečby Cimziou začať príslušná antituberkulózná liečba v súlade s miestnymi odporúčaniami.

Použitie antituberkulóznej liečby sa má zvážiť tiež pred začatím liečby Cimziou u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v predchádzajúcej anamnéze, u ktorých nie je možné potvrdiť adekvátny priebeh liečby a u pacientov s významnými rizikovými faktormi tuberkulózy, napriek negatívnejmu vyšetreniu na latentnú tuberkulózu. Biologické testy pre skrining tuberkulózy sa majú zvážiť pred začiatkom liečby Cimziou, ak existuje možnosť výskytu latentnej tuberkulóznej infekcie, bez ohľadu na BCG vakcináciu.

Napriek predchádzajúcej alebo súbežnej profylaktickej antituberkulóznej liečbe sa u pacientov liečených antagonistami TNF, vrátane Cimzie, vyskytli prípady aktívnej tuberkulózy. U niektorých pacientov úspešne liečených na aktívnu tuberkulózu sa opätovne vyvinula tuberkulóza počas liečby Cimziou.

Pacientov je potrebné poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc v prípade, že sa u nich počas liečby Cimziou alebo po jej skončení objavia prejavy/príznaky pripomínajúce tuberkulóznu infekciu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chudnutie/zníženie hmotnosti, horúčka nízkeho stupňa, ľahostajnosť).

Reaktivácia vírusu hepatitídy typu B (HBV)

U pacientov liečených antagonistom TNF vrátane certolizumab pegolu, ktorí sú chronickými nosičmi tohto vírusu (t.j. pozitívny povrchový antigén) sa objavila reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady mali fatálny následok.

Pred začatím liečby Cimziou sa majú pacienti vyšetriť na infekciu HBV. Pacientom s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom so skúsenosťami v liečbe hepatitídy B.

U nosičov HBV, ktorí si vyžadujú liečbu Cimziou, je potrebné počas liečby a niekoľko mesiacov po skončení liečby starostlivo sledovať výskyt znakov a príznakov aktívnej infekcie HBV. Nie sú dostupné dostatočné údaje o liečbe pacientov, ktorí sú nosičmi HBV a dostávajú antivírusovú liečbu v kombinácii s liečbou TNF-antagonistom na prevenciu reaktívacie HBV. U pacientov, u ktorých sa vyvinula reaktívacia HBV, je potrebné ukončiť podávanie Cimzie a má sa začať účinná antivírusová liečba s príslušnou podpornou liečbou.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

Potenciálna úloha liečby antagonistom TNF v rozvoji malignít nie je známa. Pri zvažovaní liečby antagonistom TNF u pacientov s malignitou v anamnéze alebo pri zvažovaní pokračovania v liečbe u pacientov, u ktorých sa rozvinula malignita, je potrebná opatrnosť.

Pri súčasných znalostiach nie je možné vylúčiť možné riziko rozvoja lymfómov, leukémie alebo iných malignít u pacientov liečených s antagonistom TNF.

V klinických štúdiách s Cimziou a inými antagonistami TNF bolo hlásených viac prípadov lymfómov a iných malignít medzi pacientmi užívajúcimi antagonistu TNF ako u kontrolných pacientov užívajúcich placebo (pozri časť 4.8). Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených antagonistom TNF zaznamenali prípady leukémie. Existuje zvýšené riziko lymfómu a leukémie v pozadí u pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhotrvajúcim, vysoko aktívnym, zápalovým ochorením, ktoré komplikuje odhad rizika.

Neboli vykonané žiadne štúdie, ktoré zahŕňajú pacientov s anamnézou malignity alebo štúdie, v ktorých liečba pokračovala u pacientov, u ktorých sa rozvinula malignita počas liečby Cimziou.

Kožné karcinómy

U pacientov liečených antagonistami TNF vrátane certolizumab pegolu sa zaznamenal melanóm a karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.8). Odporúča sa pravidelné vyšetrenie kože, hlavne u pacientov s rizikovými faktormi pre kožný karcinóm.

Malignita u detí

U detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených antagonistami TNF (začiatok liečby vo veku ≤ 18 rokov) sa po uvedení lieku na trh zaznamenali malignity, niekedy fatálne. Približne polovica prípadov boli lymfómy. Ďalšie prípady predstavovali rôzne druhy rozličných malignít a patrili medzi ne zriedkavé malignity zvyčajne súvisiace s imunosupresiou. Riziko rozvoja malignít u detí a dospievajúcich liečených antagonistami TNF nemožno vylúčiť.

U pacientov liečených antagonistami TNF sa po uvedení lieku na trh zaznamenali prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu (hepatosplenic T-cell lymphoma - HSTCL). Tento zriedkavý typ T-bunkového lymfómu má veľmi agresívny priebeh ochorenia a zvyčajne je smrteľný. Väčšina hlásených prípadov s antagonistami TNF sa vyskytovala u dospievajúcich a mladých dospelých mužov s Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou. Takmer všetci títo pacienti užívali liečbu imunosupresívami azatioprinom a/alebo 6-merkaptopurínom súbežne s antagonistom TNF počas diagnózy alebo pred ňou. Riziko vývoja hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených Cimziou nemožno vylúčiť.

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)

V prieskumnej klinickej štúdií hodnotiacej používanie iného antagonistu TNF, infliximabu, bolo u pacientov so stredne závažnou až závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) liečených infliximabom hlásených viac malignít, najmä v pľúcach alebo v hlave a krku, v porovnaní s kontrolnými pacientmi. Všetci pacienti mali silné fajčenie v anamnéze. Preto pri používaní ktoréhokoľvek antagonistu TNF u pacientov so CHOCHP je potrebná opatrnosť, rovnako ako u pacientov so zvýšeným rizikom malignít z dôvodu silného fajčenia.

Kongestívne srdcové zlyhanie

Cimzia je kontraindikovaná v prípade stredne závažného alebo závažného srdcového zlyhania (pozri časť 4.3). V klinickej štúdií s iným antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho

srdcového zlyhania a zvýšená mortalita v dôsledku kongestívneho srdcového zlyhania. Rovnako boli prípady kongestívneho srdcového zlyhania hlásené aj u pacientov s reumatoidnou artritídou liečených Cimziou. U pacientov s miernym srdcovým zlyhaním (I/II trieda NYHA) sa má Cimzia používať opatrne. U pacientov, u ktorých sa objavia nové príznaky kongestívneho srdcového zlyhania alebo sa existujúce príznaky zhoršia, sa liečba Cimziou musí prerušiť.

Hematologické reakcie

Hlásenia o pancytopenii, vrátane aplastickej anémie, boli pri antagonistoch TNF zriedkavé. V súvislosti s Cimziou boli hlásené nežiaduce reakcie hematologického systému, vrátane medicínsky významnej cytopénie (napr. leukopénia, pancytopenia, trombocytopenia) (pozri časť 4.8). Je potrebné upozorniť všetkých pacientov, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich počas liečby Cimziou objavia prejavy a príznaky pripomínajúce krvnú dyskráziu alebo infekciu (napr. pretrvávajúca horúčka, podliatiny, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými významnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť prerušenie liečby Cimziou.

Neurologické udalosti

Používanie antagonistov TNF bolo v zriedkavých prípadoch spájané s novým nástupom alebo exacerbáciou klinických symptómov a/alebo rádiograficky potvrdeným demyelinizačným ochorením, vrátane sklerózy multiplex. U pacientov s preexistujúcim demyelinizačným ochorením alebo s jeho nedávnym nástupom je potrebné pred začatím liečby Cimziou starostlivo zvážiť prínosy a riziká liečby antagonistom TNF. U pacientov liečených Cimziou boli hlásené zriedkavé prípady neurologických porúch, vrátane záchvatovej poruchy, neuritídy a periférnej neuropatie.

Precitlivenosť

Po podaní Cimzie boli zriedkavo hlásené závažné reakcie z precitlivenosti. Niektoré z týchto reakcií sa vyskytli po prvom podaní Cimzie. Ak sa vyskytnú závažné reakcie, podávanie Cimzie sa má okamžite prerušiť a začať príslušná liečba.

Údaje o používaní Cimzie u pacientov, u ktorých sa vyskytla závažná reakcia precitlivenosti na iného antagonistu TNF sú obmedzené, u týchto pacientov je potrebná opatrnosť.

Citlivosť na latex

Ochranný kryt ihly, ktorý sa nachádza vo vnútri odnímateľného chrániča ihly Cimzia naplnenej injekčnej striekačky, obsahuje derivát latexu z prírodného kaučuku (pozri časť 6.5).

Kontakt s latexom z prírodného kaučuku môže vyvolať závažné alergické reakcie u jedincov citlivých na latex. Doposiaľ nebola zistená žiadna prítomnosť antigénneho latexového proteínu v odnímateľnom chrániči ihly naplnenej injekčnej striekačky Cimzia. Napriek tomu, potenciálne riziko reakcií z precitlivenosti nemôže byť úplne vylúčené u osôb citlivých na latex.

Imunosupresia

Pretože tumor nekrotizujúci faktor (TNF) sprostredkováva zápal a modifikuje bunkové imunitné odpovede, pre antagonisty TNF, vrátane Cimzie, existuje možnosť, že spôsobia imunosupresiu, pričom ovplyvnia ochranu hostiteľa proti infekciám a malignitám.

Autoimunita

Liečba Cimziou môže vyvolať tvorbu antinukleárných protilátok (ANP) a menej často môže viesť k vzniku syndrómu, ktorý je podobný lupusu (pozri časť 4.8). Vplyv dlhodobej liečby Cimziou na rozvoj autoimunitných ochorení nie je známy. Ak sa po liečbe Cimziou u pacienta objavia symptómy pripomínajúce syndróm podobný lupusu, liečba sa musí prerušiť. Cimzia sa neskúmala špeciálne v populácii pacientov s lupusom (pozri časť 4.8).

Vakcinácie

Pacienti liečení Cimziou môžu byť očkovaní, s výnimkou očkování živými vakcínami. Nie sú dostupné žiadne údaje o odpovedi na očkovanie živými vakcínami alebo na sekundárny prenos infekcie živými vakcínami u pacientov liečených Cimziou. Živé vakcíny sa nemajú podávať súbežne s Cimziou.

V placebom kontrolovanej klinickej štúdiu u pacientov s reumatoidnou artritídou sa pozorovala rovnaká protilátková odpoveď medzi liečebnými skupinami s Cimziou a s placebom pri podávaní pneumokokovej polysacharidovej vakcíny a chrípkovej vakcíny súbežne s Cimziou. Pacienti liečení Cimziou a súbežne metotrexátom mali nižšiu humorálnu odpoveď v porovnaní s pacientmi liečenými samotnou Cimziou. Klinický význam tohto nie je známy.

Súbežné používanie s inými biologickými látkami

Závažné infekcie a neutropénia boli hlásené v klinických štúdiách so súbežným používaním anakinry (antagonista interleukínu-1) alebo abataceptu (modulátor CD28) a iných antagonistov TNF, etanerceptu, ktoré však nepredstavovali žiadny ďalší prínos v porovnaní s liečbou samotným antagonistom TNF. Vzhľadom na povahu nežiaducich udalostí pozorovaných pri kombinácii iného antagonistu TNF s liečbou abataceptom alebo anakinrou môže kombinácia anakinry alebo abataceptu a iných antagonistov TNF viesť k podobným toxicitám. Preto sa používanie certolizumab pegolu v kombinácii s anakinrou alebo abataceptom neodporúča (pozri časť 4.5).

Chirurgický výkon

U pacientov liečených Cimziou existujú s chirurgickými výkonmi obmedzené skúsenosti týkajúce sa bezpečnosti. Ak je plánovaný chirurgický výkon, je potrebné vziať do úvahy 14-dňový polčas certolizumab pegolu. Pacienta, u ktorého je nutný chirurgický výkon počas liečby Cimziou, je potrebné starostlivo sledovať kvôli výskytu infekcie a vykonať vhodné opatrenia.

Vyšetrenie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT)

U pacientov liečených Cimziou bola pozorovaná interferencia s niektorými koagulačnými vyšetreniami. Cimzia môže spôsobiť falošne zvýšené výsledky vyšetrenia aPTT u pacientov bez koagulačných anomálií. Tento vplyv bol pozorovaný pri teste na lupus antikoagulans (PTT-LA) a štandardných automatizovaných testoch aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (STA-PTT - Standard Target Activated Partial Thromboplastin time) od firmy Diagnostica Stago a testoch "HemosIL APTT-SP liquid" a "HemosIL lyophilized silica" od firmy Instrumentation Laboratories. Rovnako môžu byť ovplyvnené aj iné aPTT vyšetrenia. Neexistuje dôkaz o tom, že liečba Cimziou má vplyv na koaguláciu *in vivo*. Po podaní Cimzie pacientom sa má interpretácii abnormálnych výsledkov koagulačných vyšetrení venovať zvýšená pozornosť. Nebola pozorovaná interferencia s vyšetrením trombínového času (TT) a protrombínového času (PT).

Starší pacienti

V klinických štúdiách bol u pacientov vo veku ≥ 65 rokov zjavne vyšší výskyt infekcií ako u mladších pacientov, hoci skúsenosti sú obmedzené. Opatrnosť je potrebná pri liečbe starších pacientov a mimoriadnu opatrnosť je potrebné venovať výskytu infekcií.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežná liečba s metotrexátom, kortikosteroidmi, nesteroidnými aniflogistikami (NSAID – nonsteroidal anti-inflammatory drugs) a analgetikami nepreukázala žiadny vplyv na farmakokinetiku certolizumab pegolu vychádzajúc z farmakokinetickej analýzy populácie.

Kombinácia certolizumab pegolu a anakinry alebo abataceptu sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie Cimzie s metotrexátom nemá žiadny významný vplyv na farmakokinetiku metotrexátu. Pri porovnaní jednotlivých štúdií sa farmakokinetika certolizumab pegolu javila ako porovnateľná s farmakokinetikou pozorovanou predtým u zdravých jedincov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku ^{1*}

^{1*} Všimnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

U žien vo fertilnom veku je potrebné zvážiť použitie primeranej antikoncepcie. U žien, ktoré plánujú otehotnieť, je potrebné zhodnotiť klinickú potrebu prebiehajúcej liečby Cimziou. Ak sa rozhodne o vylúčení Cimzie z tela pred počatím, je potrebné aby antikoncepcia pokračovala 5 mesiacov po poslednej dávke Cimzie (pozri časť 5.2).

Gravidita ^{2*}

Údaje u ľudí

Veľké množstvo údajov (viac ako 1 500 gravidít vystavených Cimzii počas prvého trimestra) z prospektívne hlásených gravidít so známymi výsledkami gravidity nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu. Prebieha nepretržitý zber údajov s hlásením prípadov v oblasti farmakovigilancie a s registrom gravidít.

V registri gravidít (štúdia OTIS) bol podiel významných vrodených defektov u živo narodených detí 15/132 (11,4 %) u žien liečených Cimziou aspoň počas prvého trimestra a 8/126 (6,3 %) u žien s rovnakými indikovanými ochoreniami, ktoré neboli liečené Cimziou (relatívne riziko 1,85; 95 % IS 0,74 až 4,60). Podobná súvislosť sa pozorovala u žien liečených Cimziou v porovnaní so ženami bez ochorenia v súlade so schválenými indikáciami Cimzie (podiel 10/126 [7,9 %] a relatívne riziko 1,65; 95 % IS 0,75 až 3,64). Nebol identifikovaný žiadny vzor významných ani menej významných defektov.

Nezistili sa žiadne zreteľné rozdiely medzi skupinou liečenou Cimziou a oboma porovnávacími skupinami, pokiaľ ide o spontánny potrat, závažné alebo oportúnne infekcie, hospitalizáciu a nežiaduce reakcie na vakcínu, u detí, ktoré boli sledované až do veku 5 rokov. V skupine s Cimziou neboli hlásené žiadne prípady narodenia mŕtveho plodu ani ukončenia gravidity, kým v skupine nevystavenej ochoreniu boli hlásené 2 prípady narodenia mŕtveho plodu a 3 ukončenia gravidity. Na interpretáciu údajov môžu mať vplyv metodické obmedzenia štúdie vrátane malej veľkosti vzorky a nerandomizovaného dizajnu.

V klinickej štúdiu u 21 žien, ktoré dostávali Cimziu počas gravidity, boli plazmatické koncentrácie certolizumabu pegolu v rozsahu koncentrácií pozorovanom u negravidných dospelých pacientok (pozri časť 5.2).

V klinickej štúdiu bolo 16 žien liečených certolizumabom pegolom (200 mg každé 2 týždne alebo 400 mg každé 4 týždne) počas gravidity. Plazmatické koncentrácie certolizumabu pegolu namerané u 14 dojčiat pri narodení boli pod hranicou kvantifikácie (*Below the Limit of Quantification* – BLQ) pri 13 vzorkách, jedna bola 0,042 µg/ml s plazmatickým pomerom dojča/matka pri narodení 0,09 %. Vo 4. týždni a v 8. týždni boli všetky koncentrácie u dojčiat BLQ. Klinický význam nízkych hladín certolizumabu pegolu pre dojčatá nie je známy. Odporúča sa počkať minimálne 5 mesiacov po podaní poslednej dávky Cimzie matke počas gravidity pred podaním živej alebo živej oslabenej vakcíny (napr. vakcína BCG), pokiaľ prínos vakcinácie zjavne neprevyšuje teoretické riziko podania živej alebo živej oslabenej vakcíny dojčatám.

Údaje u zvierat

Štúdie na zvieratách, v ktorých sa používal anti-rat TNFα hľadavcov, neodhalili žiadny dôkaz o poškodení fertility alebo poškodení plodu. Tieto informácie sú však nedostatočné čo sa týka reprodukčnej toxicity u ľudí (pozri časť 5.3). Z dôvodu jej inhibície TNFα by Cimzia podávaná počas gravidity mohla ovplyvňovať normálnu imunitnú odpoveď u novorodenca.

Predklinické štúdie naznačujú nízku alebo zanedbateľnú úroveň placentárneho transferu homológneho Fab-fragmentu certolizumabu pegolu (bez Fc oblasti) (pozri časť 5.3).

Cimzia sa má používať počas gravidity len v prípade, že je to klinicky potrebné. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

^{2*} Všímnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Dojčenie

Cimzia sa môže používať počas dojčenia.

V klinickej štúdií bol u 17 dojčiacich žien liečených Cimziou pozorovaný minimálny transfer certolizumab pegolu z plazmy do materského mlieka. Percentuálny podiel materskej dávky certolizumab pegolu, ktorá prechádza na dojča počas 24 hodín, bol odhadnutý na 0,04 % až 0,30 %. Okrem toho, keďže certolizumab pegol je proteín, ktorý sa po perorálnom podaní rozkladá v gastrointestinálnom trakte, predpokladá sa, že absolútna biologická dostupnosť bude u dojčeného dieťaťa veľmi nízka.

Fertilita

Boli pozorované účinky na mieru motility spermií a tendencia zníženého počtu spermií u samcov hlodavcov, ktoré však nemali dopad na ich fertilitu (pozri časť 5.3).

V klinickej štúdií na zhodnotenie účinku certolizumab pegolu na parametre kvality semena bolo 20 zdravých mužov randomizovaných na aplikáciu jednorazovej subkutánnej dávky 400 mg certolizumab pegolu alebo placebo. Počas 14-týždňového sledovania sa nepozorovali žiadne účinky liečby certolizumab pegolom na parametre kvality semena v porovnaní s placebom.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Cimzia môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Cimzie sa môže objaviť závrat (vrátane vertiga, poruchy videnia a vyčerpanosti) (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Reumatoidná artritída

Cimzia bola skúmaná u 4 049 pacientov s reumatoidnou artritídou v kontrolovaných a nezaslepených štúdiách po dobu až 92 mesiacov.

V placebom kontrolovaných štúdiách mali pacienti používajúci Cimziu približne 4-krát dlhšie trvanie expozície v porovnaní s pacientmi v placebovej skupine. Tento rozdiel v expozícii je predovšetkým spôsobený tým, že u pacientov užívajúcich placebo bola vyššia pravdepodobnosť skorého prerušenia štúdie. Okrem toho, v štúdiách RA-I a RA-II bolo prerušenie štúdie povinné pre pacientov bez odpovede v 16. týždni, z ktorých väčšina užívala placebo.

Počas kontrolovaných štúdií bol podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu z dôvodu nežiaducich udalostí, 4,4 % u pacientov liečených Cimziou a 2,7 % u pacientov liečených placebom.

Najčastejšie nežiaduce reakcie patrili do triedy orgánových systémov Infekcie a nákazy, hlásené u 14,4 % pacientov liečených Cimziou a 8,0 % pacientov liečených placebom, do triedy Celkové poruchy a reakcie v mieste podania, hlásené u 8,8 % pacientov liečených Cimziou a 7,4 % pacientov liečených placebom a do triedy Poruchy kože a podkožného tkaniva, hlásené u 7,0 % pacientov liečených Cimziou a u 2,4 % pacientov liečených placebom.

Axiálna spondylartritída

Cimzia sa najprv skúmala u 325 pacientov s aktívnou axiálnou spondylartritídou (vrátane ankylozujúcej spondylitídy a axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu) v AS001 klinickej štúdií počas až 4 rokov, ktorá zahŕňala 24 týždňov trvajúcu, placebom kontrolovanú fázu, po ktorej nasledovala 24 týždňov trvajúca zaslepená fáza a 156 týždňov trvajúca otvorená fáza. Cimzia sa potom skúmala u 317 pacientov s axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu v placebom kontrolovannej štúdií počas 52 týždňov (AS0006). Cimzia sa takisto skúmala u pacientov s axiálnou spondylartritídou (vrátane ankylozujúcej spondylitídy a axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu) v klinickej štúdií trvajúcej najviac 96 týždňov, ktorá zahŕňala 48-týždňovú nezaslepenú úvodnú fázu „run-in“ (N = 736), po ktorej nasledovala 48-týždňová placebom kontrolovaná fáza (N =

313) u pacientov s pretrvávajúcou remisiou (C-OPTIMISE). Cimzia sa takisto skúmala v 96-týždňovej otvorenej štúdií u 89 pacientov s axiálnou spondylartritídou so zdokumentovanými prepuknutiami anteriórnej uveitídy v anamnéze. Vo všetkých 4 štúdiách sa bezpečnostný profil u týchto pacientov zhodoval s bezpečnostným profilom u reumatoidnej artritídy a s predchádzajúcimi skúsenosťami s Cimziou.

Psoriatická artritída

Cimzia sa skúmala u 409 pacientov s psoriatickou artritídou v PsA001 klinickej štúdií počas až 4 rokov, ktorá zahŕňala 24 týždňov trvajúcu, placebom kontrolovanú fázu, po ktorej nasledovala 24 týždňov trvajúca zaslepená fáza a 168 týždňov trvajúca otvorená fáza. Bezpečnostný profil u pacientov s psoriatickou artritídou liečených Cimziou bol zhodný s bezpečnostným profilom pri reumatoidnej artritíde a s predchádzajúcimi skúsenosťami s Cimziou.

Ložisková psoriáza

Cimzia sa skúmala u 1 112 pacientov s psoriázou v kontrolovaných a nezaslepených klinických skúšaní po dobu najviac 3 rokov. V rámci programu III. fázy po počiatčom a udržiavacom období nasledovalo 96-týždňové obdobie nezaslepenej liečby (pozri časť 5.1). Profil dlhodobej bezpečnosti 400 mg dávky Cimzie podávanej každé 2 týždne a 200 mg dávky Cimzie podávanej každé 2 týždne bol celkovo podobný a zodpovedal predchádzajúcim skúsenostiam s Cimziou.

Počas kontrolovaných klinických skúšaní bol po 16. týždni podiel pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami 3,5 % pri Cimzii a 3,7 % pri placebe.

Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu z dôvodu nežiaducich udalostí v kontrolovaných klinických skúšaní, bol 1,5 % u pacientov liečených Cimziou a 1,4 % u pacientov liečených placebom.

Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené po 16. týždni patrili do triedy orgánových systémov Infekcie a nákazy, hlásené u 6,1 % pacientov liečených Cimziou a u 7 % pacientov liečených placebom, do triedy Celkové poruchy a reakcie v mieste podania, hlásené u 4,1 % pacientov liečených Cimziou a u 2,3 % pacientov liečených placebom, a do triedy Poruchy kože a podkožného tkaniva, hlásené u 3,5 % pacientov liečených Cimziou a u 2,8 % pacientov liečených placebom.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie vychádzajúce primárne z reakcií v placebom kontrolovaných klinických skúšaní a z prípadov po uvedení lieku na trh s minimálne možnou súvislosťou s Cimziou sú uvedené v tabuľke 1 nižšie podľa frekvencie a triedy orgánových systémov. Frekvencie kategórií sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Časté	bakteriálne infekcie (vrátane abscesu), vírusové infekcie (vrátane herpesu zoster, papilomavírusu, chrípky)
	Menej časté	sepsa (vrátane multiorgánového zlyhania, septického šoku), tuberkulóza (vrátane miliárneho, diseminovaného a extrapulmonálneho ochorenia), mykotické infekcie (vrátane oportúnnych)
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Menej časté	malignity krvi a lymfatického systému (vrátane lymfómu a leukémie), tumory solídnych orgánov, nemelanómové karcinómy kože, prekancerózne lézie (vrátane orálnej leukoplakie, névu z melanocytov), benígne tumory a cysty (vrátane papilómu kože)
	Zriedkavé	gastrointestinálne tumory, melanóm

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
	Neznáme	karcinóm z Merkelových buniek*, Kaposiho sarkóm
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	eozinofilné poruchy, leukopénia (vrátane neutropénie, lymfopénie)
	Menej časté	anémia, lymfadenopatia, trombocytopénia, trombocytóza
	Zriedkavé	pancytopenia, splenomegália, erytrocytóza, abnormálna morfológia bielych krviniek
Poruchy imunitného systému	Menej časté	vaskulitídy, lupus erythematosus, precitlivenosť na lieky (vrátane anafylaktického šoku), alergické poruchy, pozitívne autoprotilátky
	Zriedkavé	angioneurotický edém, sarkoidóza, sérová choroba, panikulitída (vrátane nodózneho erytému), zhoršenie príznakov dermatomyozitídy**
Poruchy endokrinného systému	Zriedkavé	poruchy štítnej žľazy
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	nerovnováha elektrolytov, dyslipidémia, poruchy chuti do jedla, zmeny telesnej hmotnosti
	Zriedkavé	hemosideróza
Psychické poruchy	Menej časté	úzkosť a poruchy nálady (vrátane súvisiacich symptómov)
	Zriedkavé	pokus o samovraždu, delírium, duševná porucha
Poruchy nervového systému	Časté	bolesti hlavy (vrátane migrény), zmyslové anomálie
	Menej časté	periférne neuropatie, závrat, tremor
	Zriedkavé	záchvat, zápal kraniálneho nervu, porucha koordinácie alebo rovnováhy
	Neznáme	skleróza multiplex*, Guillainov-Barrého syndróm*
Poruchy oka	Menej časté	porucha zraku (vrátane zhoršeného videnia), zápal oka a očného viečka, porucha slzenia
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	tinnitus, vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	kardiomyopatie (vrátane srdcového zlyhania), ischemické koronárne arteriálne poruchy, arytmie (vrátane atriálnej fibrilácie), palpitácie
	Zriedkavé	perikarditída, atrioventrikulárna blokáda
Poruchy ciev	Časté	hypertenzia
	Menej časté	hemorágia alebo krvácanie (na ktoromkoľvek mieste), hyperkoagulácia (vrátane tromboflebitídy, pľúcnej embólie), synkopa, edém (vrátane periférneho, faciálneho), ekchymózy (vrátane hematómu, petechií)
	Zriedkavé	cerebrovaskulárna príhoda, arterioskleróza, Raynaudov fenomén, livedo reticularis, telangiektázia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	astma a s ňou súvisiace symptómy, pleurálny výpotok a symptómy, kongescia a zápal respiračného traktu, kašeľ
	Zriedkavé	intersticiálna pľúcna choroba, pneumonitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	nevoľnosť
	Menej časté	ascites, gastrointestinálna ulcerácia a perforácia, zápal gastrointestinálneho traktu (na ktoromkoľvek mieste), stomatitída, dyspepsia, abdominálna distenzia, orofaryngeálna suchosť
	Zriedkavé	odynofágia, hypermotilita
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	hepatitída (vrátane zvýšenej hladiny pečeňových enzýmov)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
	Menej časté	hepatopatia (vrátane cirhózy), cholestáza, zvýšená hladina bilirubínu v krvi
	Zriedkavé	cholelitiáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka
	Menej časté	alopécia, nový nástup alebo zhoršenie psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulózne psoriázy) a s ňou súvisiace ochorenia, dermatitída a ekzém, porucha potnej žľazy, kožný vred, fotosenzitivita, akné, zmeny sfarbenia kože, suchá koža, poruchy nechtov a nechtového lôžka
	Zriedkavé	exfoliácia a deskvamácia kože, bulózne ochorenia, porucha štruktúry vlasov, Stevens-Johnsonov syndróm**, multiformný erytém**, lichenoidné reakcie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	svalové poruchy, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	porucha funkcie obličiek, krv v moči, symptómy močového mechúra a močovej rúry
	Zriedkavé	nefropatia (vrátane nefritídy)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	poruchy menštruačného cyklu a krvácania maternice (vrátane amenorey), poruchy prsníkov
	Zriedkavé	sexuálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	pyrexia, bolesť (na ktoromkoľvek mieste), asténia, pruritus (na ktoromkoľvek mieste), reakcie v mieste vpichu
	Menej časté	zimnica, ochorenie podobné chrípke, zmena vnímania teploty, nočné potenie, návaly tepla
	Zriedkavé	fistula (na akomkoľvek mieste)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, predĺženie času koagulácie
	Zriedkavé	zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	kožné poranenia, zhoršené hojenie

*Tieto udalosti sa týkali triedy antagonistov TNF, ale výskyt v súvislosti s certolizumab pegolom nie je známy.

**Tieto udalosti sa týkali triedy antagonistov TNF.

V iných indikáciách boli v súvislosti s Cimziou pozorované menej často ďalšie nasledujúce nežiaduce reakcie: gastrointestinálna stenóza a obštrukcie, zhoršenie celkového zdravotného stavu, spontánny potrat a azoospermia.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou bola miera incidencie nových prípadov infekcií u všetkých pacientov liečených Cimziou 1,03 na pacientorok a u pacientov liečených placebom 0,92 na pacientorok. Z infekcií boli zastúpené predovšetkým infekcie horných dýchacích ciest, infekcie močového traktu a infekcie dolných dýchacích ciest a herpetické vírusové infekcie (pozri časti 4.3 a 4.4).

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní zameraných na reumatoidnú artritídu bolo v skupinách liečených Cimziou (0,07 na pacientorok; pri všetkých dávkach) viac nových prípadov závažnej infekcie v porovnaní s placebom (0,02 na pacientorok). Medzi najčastejšie závažné infekcie patrili pneumónia, tuberkulózne infekcie. Medzi závažné infekcie patrili aj invazívne oportúnne

infekcie (napr. pneumocystóza, mykotická ezofagitída, nokardióza a diseminovaný herpes zoster). Neexistuje dôkaz o zvýšenom riziku infekcií pri nepretržitej expozícii v priebehu času (pozri časť 4.4).

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní zameraných na psoriázu bola miera incidencie nových prípadov infekcií u všetkých pacientov liečených Cimziou 1,37 na pacientorok a u pacientov liečených placebom 1,59 na pacientorok. Z infekcií boli zastúpené predovšetkým infekcie horných dýchacích ciest a vírusové infekcie (vrátane herpetických infekcií). Incidencia závažných infekcií u pacientov liečených Cimziou bola 0,02 na pacientorok. U pacientov liečených placebom neboli hlásené žiadne závažné infekcie. Nie sú žiadne dôkazy o zvýšenom riziku infekcií pri nepretržitej expozícii v priebehu času.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

S výnimkou nemelanómových nádorov kože bolo pozorovaných 121 malignít vrátane 5 prípadov lymfómu v klinických RA štúdiách s Cimziou, v ktorých bolo liečených celkovo 4 049 pacientov, čo predstavuje 9 277 pacientorokov. V klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou sa v súvislosti s Cimziou vyskytovali prípady lymfómu v rozsahu incidencie 0,05 na 100 pacientorokov a melanómu v rozsahu incidencie 0,08 na 100 pacientorokov (pozri časť 4.4). V klinickej štúdii fázy III s psoriatickou artritídou sa pozoroval aj jeden prípad lymfómu.

S výnimkou nemelanómových nádorov kože bolo pozorovaných 11 malignít vrátane 1 prípadu lymfómu v klinických skúšaní zameraných na Cimziu pri psoriáze, v ktorých bolo liečených celkovo 1 112 pacientov, čo predstavuje 2 300 pacientorokov.

Autoimunita

Z pacientov, ktorí boli na začiatku ANP negatívni, malo v pivotných štúdiách zameraných na reumatoidnú artritídu pozitívne ANP titre 16,7 % pacientov liečených Cimziou v porovnaní s 12,0 % pacientov v placebovej skupine. V rámci pacientov, ktorí mali na začiatku negatívne protilátky anti-dsDNA, u 2,2 % pacientov liečených Cimziou sa vyskytli pozitívne titre protilátok anti-dsDNA v porovnaní s 1,0 % pacientov v placebovej skupine. V oboch placebom kontrolovaných a nezaslepených následných klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou boli menej často hlásené prípady syndrómu podobného lupusu. Zriedkavo boli hlásené iné imunologicky sprostredkované ochorenia; príčinná súvislosť s Cimziou nie je známa. Vplyv dlhodobej liečby Cimziou na vývoj autoimunitných ochorení nie je známy.

Reakcie v mieste podania injekcie

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou sa reakcie v mieste podania injekcie vyskytovali u 5,8 % pacientov liečených Cimziou, ako je erytém, svrbenie, hematóm, bolesť, opuch alebo podliatina, v porovnaní s 4,8 % pacientov liečených placebom. Bolesť v mieste podania injekcie sa pozorovala u 1,5 % pacientov liečených Cimziou, pričom ani v jeden prípad nemal za následok prerušenie liečby.

Zvýšenie kreatínfosfokinázy

Frekvencia zvýšenia kreatínfosfokinázy (CPK) bola celkovo vyššia u pacientov s axSpA v porovnaní s RA populáciou. Frekvencia bola zvýšená u pacientov liečených placebom (2,8 % oproti 0,4 % v populácii s axSpA a RA, v uvedenom poradí), aj u pacientov liečených Cimziou (4,7 % oproti 0,8 % v populácii s axSpA a RA, v uvedenom poradí). Zvýšenie CPK v štúdii axSpA bolo väčšinou mierne až stredne závažné, prechodnej povahy a neznámeho klinického významu, pričom ani v jednom prípade toto zvýšenie nevedlo k vysadeniu liečby.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

Počas klinických štúdií sa nepozorovala žiadna toxicita limitujúca dávku. Podávané boli viacnásobné dávky až do 800 mg subkutánne a 20 mg/kg intravenózne. V prípade predávkovania sa odporúča u pacientov starostlivé sledovanie akýchkoľvek nežiaducich reakcií alebo účinku a okamžité začatie vhodnej symptomatickej liečby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory tumor nekrotizujúceho alfa faktora (TNF α), ATC kód: L04AB05

Mechanizmus účinku

Cimzia má vysokú afinitu k ľudskému TNF α a viaže sa s disociačnou konštantou (KD) 90 pM. TNF α je kľúčovým prozápalovým cytokínom s najdôležitejšou úlohou pri zápalových procesoch. Cimzia selektívne neutralizuje TNF α (IC₉₀ 4 ng/ml pre inhibíciu ľudského TNF α v *in vitro* hodnotení L929 fibrosarkómovej cytotoxicity u myši), ale neneutralizuje lymfotoxín α (TNF β).

Ukázalo sa, že Cimzia neutralizuje rozpustný ľudský TNF α spojený s membránami, spôsobom závislým od dávky. Inkubácia monocytov s Cimziou viedla k inhibícii lipopolysacharidmi (LPS) indukovanej produkcie TNF α a IL1 β v ľudských monocytoch, ktorá bola závislá od dávky.

Cimzia neobsahuje oblasť fragmentu schopného kryštalizácie (Fc), ktorá je zvyčajne súčasťou kompletnej protilátky a preto neviaže komplement ani nevyvoláva od protilátky závislú bunkami sprostredkovanú cytotoxicitu *in vitro*. Neindukuje apoptózu *in vitro* v ľudských monocytoch ani lymfocytoch pochádzajúcich z periférnej krvi, ani degranuláciu neutrofilov.

Klinická účinnosť

Reumatoidná artritída

Účinnosť a bezpečnosť Cimzie boli hodnotené v 2 randomizovaných, placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách u pacientov vo veku ≥ 18 rokov s aktívnou reumatoidnou artritídou diagnostikovanou podľa ACR (American College of Rheumatology) kritérií, RA-I (RAPID 1) a RA-II (RAPID 2). Každý pacient mal 9 alebo viac opuchnutých a citlivých kĺbov a trpel aktívnou RA minimálne 6 mesiacov pred začiatkom štúdie. V oboch štúdiách bola Cimzia podávaná subkutánne v kombinácii s perorálnym MTX počas minimálne 6 mesiacov v stabilných dávkach minimálne 10 mg týždenne po dobu 2 mesiacov. S používaním Cimzie v kombinácii s DMARD okrem MTX nie sú žiadne skúsenosti.

Účinnosť a bezpečnosť Cimzie boli hodnotené u dospelých pacientov doteraz neliečených liekmi zo skupiny DMARD (tzv. DMARD-naivní pacienti) s aktívnou reumatoidnou artritídou v randomizovanej, placebom kontrolovanej, dvojito zaslepenej klinickej štúdiu (C-EARLY). V štúdiu C-EARLY boli pacienti vo veku ≥ 18 rokov, ktorí mali ≥ 4 opuchnuté a bolestivé kĺby a diagnóza stredne závažnej až závažnej progresívnej reumatoidnej artritídy u nich musela byť stanovená v priebehu 1 roka (podľa definície klasifikačných kritérií ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) z roku 2010). Priemerný čas od diagnózy bol u pacientov vo východiskovom bode 2,9 mesiaca a neboli doteraz liečení pomocou DMARD (vrátane MTX). V ramene s Cimziou

a v ramene s placebom bola liečba MTX začatá od 0. týždňa (10 mg/týždeň), dávka bola titrovaná až do maximálne tolerovanej dávky v 8. týždni (povolených min. 15 mg/týždeň, max. 25 mg/týždeň) a udržiavaná v priebehu štúdie (priemerná dávka MTX po 8. týždni bola pre placebo 22,3 mg/týždeň, pre Cimziu 21,1 mg/týždeň).

Tabuľka 2 Popis klinickej štúdie

Číslo štúdie	Počty pacientov	Aktívna schéma dávkovania	Ciele štúdie
RA-I (52 týždňov)	982	400 mg (v 0.,2.,4. týždni) s MTX 200 mg alebo 400 mg každé 2 týždne s MTX	Vyhodnotenie liečby prejavov a príznakov a inhibície štrukturálneho poškodenia. Súbežne primárne koncové ukazovatele: ACR 20 v 24. týždni a zmena z východiskovej hodnoty mTSS v 52. týždni
RA-II (24 týždňov)	619	400 mg (v 0.,2.,4. týždni) s MTX 200 mg alebo 400 mg každé 2 týždne s MTX	Vyhodnotenie liečby prejavov a príznakov a inhibície štrukturálneho poškodenia. Primárny výsledný ukazovateľ: ACR 20 v 24. týždni.
C-EARLY (do 52. týždňa)	879	400 mg (v 0., 2., 4. týždni) 200 mg každé 2 týždne s MTX	Vyhodnotenie liečby prejavov a príznakov a inhibície štrukturálneho poškodenia u DMARD-naivných pacientov. Primárny výsledný ukazovateľ: podiel subjektov s pretrvávajúcou remisiou* v 52. týždni

mTSS: modifikované TSS (Total Sharp Score)

*Pretrvávajúca remisia v 52. týždni je definovaná ako DAS28[ESR] < 2,6 v 40. týždni aj v 52. týždni.

Prejavy a príznaky

Výsledky klinických štúdií RA-I a RA-II sú uvedené v tabuľke 3. V oboch klinických štúdiách sa v porovnaní s placebom dosiahli štatisticky významne vyššie odpovede ACR 20 od 1. týždňa a ACR 50 od 2. týždňa. Odpovede pretrvávali až do 52. týždňa (RA-I) a 24. týždňa (RA-II). Zo 783 pacientov, ktorí boli na začiatku randomizovaní k aktívnej liečbe v RA-I, 508 ukončilo 52-týždňovú placebo kontrolovanú liečbu a zúčastnilo sa nezaslepeného predĺženia štúdie. Z nich 427 pacientov ukončilo 2-ročnú nezaslepenú následnú štúdiu a tak mali celkovú expozíciu Cimzii spolu 148 týždňov. Pozorovaná miera odpovede ACR 20 v tomto časovom bode bola 91 %. Zníženie (RA-I) z východiskovej hodnoty DAS28 (ESR) bolo tiež v porovnaní s placebom významne vyššie ($p < 0,001$) v 52. týždni (RA-I) a 24. týždni (RA-II) a pretrvávalo počas 2 rokov v nezaslepenej predĺženej štúdiu RA-I.

Tabuľka 3 ACR odpoveď v klinických štúdiách RA-I a RA-II

Odpoveď	Štúdia RA-I Kombinácia s metotrexátom (24 a 52 týždňov)		Štúdia RA-II Kombinácia s metotrexátom (24 týždňov)	
	Placebo + MTX N = 199	Cimzia 200 mg + MTX každé 2 týždne N = 393	Placebo + MTX N = 127	Cimzia 200 mg + MTX každé 2 týždne N = 246
ACR 20				
24. týždeň	14 %	59 %**	9 %	57 %**
52. týždeň	13 %	53 %**	N/A	N/A
ACR 50				
24. týždeň	8 %	37 %**	3 %	33 %**
52. týždeň	8 %	38 %**	N/A	N/A
ACR 70				
24. týždeň	3 %	21 %**	1 %	16 %*

52. týždeň	4 %	21 %**	N/A	N/A
Hlavná klinická odpoveď ^a	1 %	13 %**		

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

^a Hlavná klinická odpoveď je definovaná ako dosiahnutie odpovede ACR 70 pri každom hodnotení počas nepretržitého 6-mesačného obdobia.

p-hodnoty Waldovho testu sú uvedené na porovnanie terapií použitím logistickej regresie s faktormi pre liečbu a oblasť.

Percentuálna odpoveď založená na počte pacientov, ktorí prispeli údajmi (n) pre tento koncový a časový ukazovateľ, ktorý sa môže odlišovať od N.

Štúdia C-EARLY splnila svoje primárne a kľúčové sekundárne výsledné ukazovatele. Kľúčové výsledky zo štúdie sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4 Štúdia C-EARLY: percento pacientov s trvajúcou remisiou a trvajúcou nízkou aktivitou ochorenia v 52. týždni

Odpoveď	Placebo + MTX N= 213	Cimzia 200 mg + MTX N= 655
Pretrvávajúca remisia* (DAS28(ESR) <2,6 v 40. týždni aj 52. týždni)	15,0 %	28,9%**
Pretrvávajúca nízka aktivita ochorenia (DAS28(ESR) \leq 3,2 v 40. týždni aj v 52. týždni)	28,6 %	43,8%**

*Primárny výsledný ukazovateľ štúdie C-EARLY (do 52. týždňa)

Zostava úplnej analýzy, prirátanie nonrespondérov pre chýbajúce hodnoty.

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

p-hodnota bola odhadnutá z logistického regresného modelu s faktormi pre liečbu, miesto a dobu od diagnózy RA vo východiskovom stave (≤ 4 mesiace vs > 4 mesiace)

U pacientov v skupine Cimzia+MTX došlo k výraznejšej redukcii od východiskového stavu v DAS 28 (ESR) v porovnaní so skupinou placebo+MTX, ktorá bola pozorovaná už od 2. týždňa a pokračovala do 52. týždňa ($p < 0,001$ pri každej kontrole). Hodnotenia remisie (DAS 28 (ESR) <2,6), stavu nízkej aktivity ochorenia (DAS 28 (ESR) \leq 3,2) a ACR 50 a ACR 70 podľa kontrol ukázali, že liečba Cimzia+MTX viedla k rýchlejšej a výraznejšej odpovedi ako liečba PBO+MTX. Tieto výsledky u DMARD-naivných subjektov pretrvávali počas 52 týždňov liečby.

Rádiografická odpoveď

V RA-I bolo štruktúrne poškodenie kĺbu hodnotené rádiograficky v 52. týždni a vyjadrené ako zmena mTSS a jeho zložiek, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny (JSN – joint space narrowing score) v porovnaní s východiskovými hodnotami. Pacienti liečení Cimziou preukázali významne menšiu rádiografickú progresiu ako pacienti užívajúci placebo v 24. týždni a 52. týždni (pozri tabuľku 5). V placebovej skupine v 52. týždni bolo 52 % pacientov bez rádiografickej progresie (mTSS \leq 0,0) v porovnaní so 69 % v skupine liečenej Cimziou v dávke 200 mg.

Tabuľka 5 Zmeny v priebehu 12 mesiacov v RA-I

	Placebo + MTX N = 199 Stredná hodnota (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 393 Stredná hodnota (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Stredná hodnota rozdielu
mTSS			
52. týždeň	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Skóre erózie			
52. týždeň	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
JSN skóre			
52. týždeň	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-hodnoty v prípade obidvoch – mTSS aj skóre erózie – boli < 0,001 a v prípade JSN skóre boli ≤ 0,01. ANCOVA zodpovedala hodnotenej zmene od východiskovej hodnoty pre každé meranie s oblasťou a liečbou ako faktormi a východiskovým hodnotením ako kovariátom.

Zo 783 pacientov, ktorí boli na začiatku randomizovaní k aktívnej liečbe v RA-I, 508 ukončilo 52-týždňovú placebo kontrolovanú liečbu a zúčastnilo sa nezaslepeného predĺženia štúdie. V podskupine 449 pacientov, ktorí ukončili minimálne 2-ročnú liečbu Cimziou (RA-I a nezaslepená predĺžená štúdia), sa preukázala pretrvávajúca inhibícia progresie štrukturálneho poškodenia s hodnotiteľnými údajmi v časovom bode 2 roky.

V štúdií C-EARLY viedla Cimzia+MTX k inhibícii rádiografickej progresie v porovnaní s placebo+MTX v 52. týždni (pozri tabuľku 6). V skupine placebo+MTX u 49,7 % pacientov nedošlo k žiadnej rádiografickej progresii (zmena mTSS ≤0,5) v 52. týždni, v porovnaní s 70,3 % v skupine Cimzia+MTX (p<0,001).

Tabuľka 6 Rádiografické zmeny v 52. týždni v štúdií C-EARLY

	Placebo + MTX N = 163 Priemer (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Priemer (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Rozdiel*
mTSS týždeň 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Skóre erózie týždeň 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
Skóre JSN týždeň 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Rádiografická zostava s lineárnou extrapoláciou.

* Hodges-Lehmannov bodový odhad posunu a 95 % asymptotický (Moses) interval spoľahlivosti.

**Cimzia+MTX vs. placebo+MTX p<0,001. p-hodnota bola odhadnutá z ANCOVA modelu hodnotenia liečby, oblasti a času od diagnózy RA vo východiskovom stave (≤4 mesiace vs >4 mesiace) ako faktory a hodnoty vo východiskovom stave ako kovariancia.

Odpoveď fyzickej funkcie a následky týkajúce sa zdravia

U pacientov liečených Cimziou v RA-I a RA-II bolo už od 1. týždňa až do konca štúdií, v porovnaní s placebo, hlásené významné zlepšenie fyzickej funkcie hodnotenej podľa dotazníka HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) a únavy (vyčerpanosti) hlásenej podľa škály FAS (Fatigue Assessment Scale). V obidvoch klinických štúdiách hlásili pacienti liečení Cimziou významne väčšie zlepšenia v SF-36 súhrnov fyzickej a duševnej zložky (Physical and Mental Component Summaries) a v skóre všetkých domén. Zlepšenia fyzickej funkcie a HRQoL pretrvávali v priebehu 2 rokov v nezaslepenej predĺženej štúdií RA-I. Pacienti liečení Cimziou hlásili, v porovnaní s placebo, štatisticky významné zlepšenia v prieskume produktivity práce (Work Productivity Survey).

V štúdií C-EARLY pacienti liečení kombináciou Cimzia+MTX hlásili významné zlepšenie bolesti v 52. týždni v porovnaní s kombináciou placebo+MTX, hodnotenej pomocou Hodnotenia artritckej bolesti pacientom (Patient Assessment of Arthritis Pain = PAAP) - 48,5 vs - 44,0 (priemer najmenších štvorcov) (p<0,05).

Klinická štúdia DoseFlex

Účinnosť a bezpečnosť 2 dávkovacích režimov Cimzie (200 mg každé 2 týždne a 400 mg každé 4 týždne) oproti placebo sa hodnotili v 18-týždňovej, nezaslepenej, predrandomizačnej a 16-týždňovej randomizovanej, dvojito-zaslepenej, placebo kontrolovanej klinickej štúdií u dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou diagnostikovanou podľa ACR kritérií, ktorí nemali dostatočnú odpoveď na MTX.

Pacienti dostávali nárazové dávky 400 mg Cimzie v 0., 2. a 4. týždni, po ktorých nasledovala dávka 200 mg Cimzie každé 2 týždne počas začiatočného nezaslepeného obdobia. Respondéri (ACR 20 dosiahnuté) v 16. týždni boli randomizovaní v 18. týždni na Cimziu v dávke 200 mg

každé 2 týždne, Cimziu v dávke 400 mg každé 4 týždne alebo placebo v kombinácii s MTX počas ďalších 16 týždňov (celková dĺžka štúdie: 34 týždňov). Tieto 3 skupiny boli dobre vyvážené čo sa týka klinickej odpovede po aktívnej vstupnej fáze (ACR 20: 83-84 % v 18. týždni).

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bola miera ACR 20 respondérov v 34. týždni. Výsledky v 34. týždni sú uvedené v tabuľke 7. Obidva dávkovacie režimy Cimzie preukázali pretrvávajúcu klinickú odpoveď a boli štatisticky významné v porovnaní s placebom v 34. týždni. Koncový ukazovateľ ACR 20 sa dosiahol pre oba režimy Cimzie, 200 mg každé 2 týždne a 400 mg každé 4 týždne.

Tabuľka 7 ACR odpoveď v klinickej štúdií DoseFlex v 34. týždni

Liečebný režim v 0. až 16. týždni	Cimzia 400 mg + MTX v 0., 2. a 4. týždni, po ktorých nasledovala Cimzia v dávke 200 mg + MTX každé 2 týždne		
	Placebo + MTX N=69	Cimzia 200 mg + MTX každé 2 týždne N=70	Cimzia 400 mg + MTX každé 4 týždne N=69
ACR 20 p-hodnota*	45 % N/A	67 % 0,009	65 % 0,017
ACR 50 p-hodnota*	30 % N/A	50 % 0,020	52 % 0,010
ACR 70 p-hodnota*	16 % N/A	30 % 0,052	38 % 0,005

N/A: neaplikovateľné

* p-hodnoty Waldovho testu pre porovnania Cimzie v dávke 200 mg oproti placebo a Cimzie v dávke 400 mg oproti placebo sú odhadované na základe logistickej regresie s faktormi pre liečbu.

Axiálna spondylartritída (subpopulácie s axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu a s ankylozujúcou spondylitídou)

AS001

Účinnosť a bezpečnosť Cimzie boli hodnotené v jednej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií (AS001) u 325 pacientov vo veku ≥ 18 rokov s aktívnou axiálnou spondylartritídou s nástupom v dospelosti trvajúcou najmenej 3 mesiace definovanou klasifikačnými kritériami spoločnosti ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society). Celková populácia s axiálnou spondylartritídou zahŕňala subpopulácie s rádiografickým dôkazom ankylozujúcej spondylitídy (AS) (známej aj ako rádiograficky potvrdená axiálna spondylartritída) a bez neho (axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu; [nr-axSpA]). Pacienti mali aktívne ochorenie definované indexom aktivity ochorenia ankylozujúcej spondylitídy (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI) ≥ 4 , bolesť chrbtice ≥ 4 na číselnej stupnici NRS (Numerical Rating Scale) s rozsahom 0 až 10 a zvýšené CRP alebo súčasný dôkaz sakroilitídy pri vyšetrení magnetickou rezonanciou (MR). Pacienti museli mať prejavy neznášanlivosti alebo museli mať nedostatočnú odpoveď aspoň na jedno NSA. Celkovo 16 % pacientov malo v anamnéze liečbu antagonistom TBF. Pacienti boli liečení nárazovou dávkou Cimzie 400 mg v 0., 2. a 4. týždni (u oboch liečebných skupín) alebo placebom, po ktorom nasledovala dávka Cimzie buď 200 mg každé 2 týždne alebo 400 mg každé 4 týždne alebo placebo. 87,7 % pacientov dostávalo súčasne NSA. Primárnym výsledným ukazovateľom účinnosti bola miera odpovede ASAS20 v 12. týždni. Po 24 týždňovej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej fáze štúdie nasledovala 24 týždňová zaslepená fáza a 156 týždňová otvorená fáza. Maximálna dĺžka trvania štúdie bola 204 týždňov. Všetci pacienti dostávali Cimziu ako v zaslepenej fáze, tak aj v následnej otvorenej fáze. Celkom 199 účastníkov klinického skúšania (61,2 % z randomizovaných účastníkov) ukončilo štúdiu do týždňa 204.

Kľúčové výsledky účinnosti

V klinickej štúdií AS001 dosiahlo ASAS20 odpoveď v 12. týždni 58 % pacientov liečených Cimziou v dávke 200 mg každé 2 týždne a 64 % pacientov liečených Cimziou v dávke 400 mg každé 4 týždne v porovnaní s 38 % pacientmi užívajúcimi placebo ($p < 0,01$). V celkovej populácii bol podiel

ASAS20 respondérov klinicky významný a významne vyšší pre liečebnú skupinu s Cimziou v dávke 200 mg každé 2 týždne a s Cimziou 400 mg každé 4 týždne v porovnaní s placebovou skupinou pri každej kontrole od 1. týždňa až do 24. týždňa ($p \leq 0,001$ pri každej kontrole). V 12. týždni a 24. týždni bolo percento osôb s ASAS40 odpoveďou vyššie v skupinách liečených Cimziou v porovnaní s placebom.

Podobné výsledky sa dosiahli u oboch subpopulácií s ankylozujúcou spondylitídou a s axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu. U žien neboli ASAS20 odpovede štatisticky významne odlišné od placeba až do časového bodu po 12. týždni.

Zlepšenie ASAS 5/6, čiastočná remisia a BASDAI-50 boli štatisticky významné v 12. týždni a v 24. týždni a pretrvávali až do 48. týždňa v celkovej populácii rovnako ako v subpopuláciách. Kľúčové výsledky účinnosti z klinickej štúdie AS001 sú uvedené v tabuľke 8.

U pacientov, ktorí zostali v štúdiu, sa zlepšenie vo všetkých vyššie uvedených kľúčových výsledkoch účinnosti zachovalo do týždňa 204 v celkovej populácii, rovnako ako v subpopuláciách.

Tabuľka 8 Kľúčové výsledky účinnosti v klinickej štúdiu AS001 (percento pacientov)

Parametre	Ankylozujúca spondylitída		Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu		Axiálna spondylartritída Celková populácia	
	Placebo N=57	Cimzia všetky režimy dávkovania ^(a) N=121	Placebo N=50	Cimzia všetky režimy dávkovania ^(a) N=97	Placebo N=107	Cimzia všetky režimy dávkovania ^(a) N=218
ASAS20^(b,c)						
12. týždeň	37%	60% *	40%	61% *	38%	61% **
24. týždeň	33%	69% **	24%	68% **	29%	68% **
ASAS40^(c,d)						
12. týždeň	19%	45% **	16%	47% **	18%	46% **
24. týždeň	16%	53% **	14%	51% **	15%	52% **
ASAS 5/6^(c,d)						
12. týždeň	9%	42% **	8%	44% **	8%	43% **
24. týždeň	5%	40% **	4%	45% **	5%	42% **
Čiastočná remisia^(c,d)						
12. týždeň	2%	20% **	6%	29% **	4%	24% **
24. týždeň	7%	28% **	10%	33% **	9%	30% **
BASDAI 50^(c,d)						
12. týždeň	11%	41% **	16%	49% **	13%	45% **
24. týždeň	16%	49% **	20%	57% **	18%	52% **

^(a) Cimzia všetky režimy dávkovania = údaje pre Cimziu v dávke 200 mg podávanej každé 2 týždne, ktorej predchádzala nárazová dávka 400 mg v 0., 2. a 4. týždni plus Cimzia 400 mg podávaná každé 4 týždne, ktorej predchádzala nárazová dávka 400 mg v 0., 2. a 4. týždni

^(b) Výsledky sú z randomizovaného súboru

^(c) p-hodnoty Waldovho testu sú uvedené na porovnanie terapií použitím logistickej regresie s faktormi pre liečbu a oblasť.

^(d) Kompletný analyzovaný súbor

NA = nie je k dispozícii

* $p \leq 0,05$, Cimzia oproti placebu

** $p < 0,001$, Cimzia oproti placebu

Mobilita chrbtice

Mobilita chrbtice sa hodnotila v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej fáze pomocou BASMI v niekoľkých časových bodoch, vrátane východiskového stavu, v 12. týždni a v 24. týždni. Klinicky

významné a štatisticky významné rozdiely u pacientov liečených Cimziou v porovnaní s pacientmi liečenými placebom sa preukázali pri každej kontrole od východiskového stavu. Rozdiel od placeba má tendenciu byť väčší u subpopulácie nr-axSpA ako u AS, čo môže byť dôsledkom menšieho chronického štrukturálneho poškodenia u pacientov s nr-axSpA.

Zlepšenie lineárneho skóre BASMI dosiahnuté v 24. týždni sa u pacientov, ktorí zostali v štúdiu, udržalo až do týždňa 204.

Odpoveď fyzickej funkcie a následky týkajúce sa zdravia

V klinickej štúdiu AS001 hlásili pacienti liečení Cimziou významné zlepšenie fyzickej funkcie hodnotenej pomocou BASFI a zlepšenie bolesti hodnotené NRS stupnicou celkovej a nočnej bolesti chrbtice v porovnaní s placebom. Pacienti liečení Cimziou hlásili významné zlepšenie únavy (vyčerpanosti) hlásené pomocou položky BASDAI pre únavu a významné zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím merané dotazníkom Kvality života pri ankylozujúcej spondylitíde (ASQoL) a zlepšenie v SF-36 súhrnov fyzickej a duševnej zložky (Physical and Mental Component Summaries) a v skóre všetkých domén v porovnaní s placebom. Pacienti liečení Cimziou hlásili významné zlepšenie produktivity v práci a v domácnosti súvisiacej s axiálnou spondylartritídou, ktoré bolo hlásené v prieskume produktivity práce v porovnaní s placebom.

U pacientov, ktorí zostali v štúdiu, bolo zlepšenie všetkých vyššie uvedených výsledkov do značnej miery zachované až do týždňa 204.

Inhibícia zápalu pri magnetickej rezonancii (MR)

V zobrazovacej subštúdiu zahŕňajúcej 153 pacientov sa hodnotili prejavy zápalu hodnotené MR v 12. týždni a boli vyjadrené ako zmena skóre SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) oproti východiskovému stavu pre krížovo-driekové kĺby a skóre ASspiMRI-a v berlínskej modifikácii pre chrbticu. Významná inhibícia zápalových príznakov u krížovo-driekových kĺbov aj chrbtice sa pozorovala u pacientov liečených Cimziou (všetky dávkové skupiny) v 12. týždni, a to v celkovej populácii s axiálnou spondylartritídou, ako aj v subpopulácii s ankylozujúcou spondylitídou a s axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu.

U pacientov, ktorí zostali v štúdiu a u ktorých boli k dispozícii východiskové hodnoty aj hodnoty z týždňa 204, bola do značnej miery zachovaná inhibícia zápalových príznakov až do týždňa 204 v krížovo-driekových kĺboch (n=72) aj chrbtici (n=82), a to v celkovej populácii s axiálnou spondylartritídou, ako aj v subpopulácii s ankylozujúcou spondylitídou a s axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu.

C-OPTIMISE

Účinnosť a bezpečnosť zníženia dávky a vysadenia liečby u pacientov s pretrvávajúcou remisiou boli hodnotené u dospelých pacientov (vo veku 18 – 45 rokov) s rannou aktívnou axSpA (príznaky trvajúce kratšie ako 5 rokov), so skóre ASDAS $\geq 2,1$ (a podobné kritériá pre zaradenie vzťahujúce sa na ochorenie ako v klinickej štúdiu AS001) a s nedostatočnou odpoveďou na najmenej 2 NSAID alebo s neznášanlivosťou alebo kontraindikáciou NSAID. K pacientom patrili subpopulácie s AS aj subpopulácie nr-axSpA s axSpA, ktorí boli zaradení do nezaslepeného 48-týždňového úvodného obdobia „run-in“ (časť A), počas ktorého všetci užívali 3 nárazové dávky 400 mg Cimzie v 0., 2. a 4. týždni, po ktorých nasledovala 200 mg dávka Cimzie každé 2 týždne od 6. po 46. týždeň.

Pacienti, ktorí dosiahli pretrvávajúcu remisiu (definovanú ako neaktívne ochorenie [ASDAS < 1,3] počas najmenej 12 týždňov) a zachovali si remisiu v 48. týždni, boli randomizovaní do časti B a užívali 200 mg dávku Cimzie každé 2 týždne (N = 104), 200 mg dávku Cimzie každé 4 týždne (zníženie dávky, N = 105) alebo placebo (vysadenie liečby, N = 104) počas 48 týždňov.

Primárnou premennou účinnosti bolo percento pacientov, u ktorých sa počas časti B nevyskytlo prepuknutie ochorenia.

Pacienti, u ktorých sa vyskytlo prepuknutie choroby počas časti B, tzn. mali ASDAS $\geq 2,1$ pri 2 po sebe nasledujúcich návštevách alebo ASDAS < 3,5 pri ktorejkoľvek návšteve počas časti B, užívali únikovú liečbu 200 mg dávkou Cimzie každé 2 týždne počas najmenej 12 týždňov (s nárazovou 400 mg dávkou Cimzie v 0., 2. a 4. týždni u pacientov s placebom).

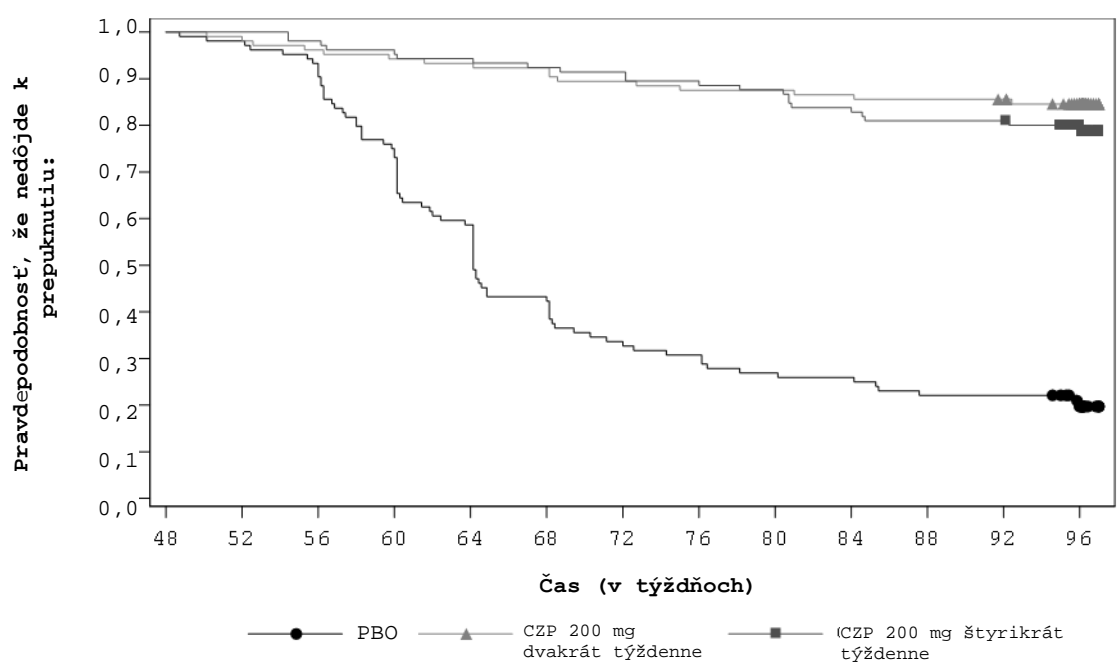
Klinická odpoveď

Percento pacientov, ktorí dosiahli pretrvávajúcu remisiu v 48. týždni v časti A, bolo 43,9 % z celkovej populácie s axSpA, a podobne to bolo v subpopulácii s nr-axSpA (45,3 %) a subpopulácii s AS (42,8 %).

Spomedzi pacientov, ktorí boli randomizovaní v časti B (N = 313), štatisticky významný ($p < 0,001$, NRI) väčší podiel pacientov nezaznamenal prepuknutie choroby počas pokračovania v liečbe 200 mg dávkou Cimzie každé 2 týždne (83,7 %) alebo 200 mg dávkou Cimzie každé 4 týždne (79,0 %) v porovnaní s ukončením liečby (20,2 %).

Rozdiel v dĺžke času do prepuknutia choroby pri porovnaní skupiny s ukončenou liečbou s ktoroukoľvek skupinou liečenou Cimziou, bol štatisticky značný ($p < 0,001$ pri každom porovnaní) a klinicky významný. V skupine užívajúcej placebo došlo k prepuknutiu choroby približne 8 týždňov po vysadení Cimzie, pričom väčšina prepuknutí sa vyskytla do 24 týždňov od ukončenia liečby (graf 1).

Graf 1 Kaplanova-Meierova krivka času do prepuknutia



Použila sa imputácia neodpovedajúcich (NRI); Výsledky sa týkajú súboru randomizovaných

Poznámka: Čas do prepuknutia choroby bol definovaný ako čas od dátumu randomizácie po dátum prepuknutia. U účastníkov klinickej štúdie, u ktorých sa nevyskytlo prepuknutie, bol čas do prepuknutia cenzurovaný k dátumu návštevy v 96. týždni.

Kaplanova-Meierova línia bola skrátená na 97 týždňov, keď v klinickej štúdií ešte zostalo < 5 % účastníkov.

Výsledky časti B sú uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9 Udržanie si klinickej odpovede v časti B v 96. týždni

Výsledné ukazovatele	Placebo (ukončenie liečby) N = 104	CIMZIA 200 mg každé 2 týždne N = 104	CIMZIA 200 mg každé 4 týždne N = 105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Východiskový stav v časti B (48. týždeň)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
96. týždeň	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Východiskový stav v časti B (48. týždeň)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
96. týždeň	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
Zmena v BASDAI oproti východiskovému stavu v časti B (48. týždeň), stredná hodnota LS (SE)²			
96. týždeň	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
Zmena v ASDAS oproti východiskovému stavu v časti B (48. týždeň), stredná hodnota LS (SE)²			
96. týždeň	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Použila sa imputácia neodpovedajúcich (NRI); Výsledky sa týkajú súboru randomizovaných

² Použil sa zmiešaný model s opakovanými meraniami (MMRM); Výsledky sa týkajú súboru randomizovaných

ASDAS-MI = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement = podstatné zmiernenie aktivity ochorenia ankylozujúcej spondylitídy; ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society = hodnotenie podľa medzinárodnej asociácie pre spondylartritídu; ASAS40 = kritéria pre 40 % odpoveď podľa ASAS; SE = standard error = štandardná chyba;

Poznámka: Podstatné zmiernenie ASDAS bolo definované ako zníženie o $\geq 2,0$ oproti východiskovému stavu.

Poznámka: Východiskový stav v časti A sa použil ako referenčná hodnota na definovanie premenných klinického zmiernenia ASDAS a premenných ASAS

* Nominálna hodnota $p < 0,001$; CIMZIA v porovnaní s placebom

Inhibícia zápalu pri magnetickej rezonancii (MR)

V časti B sa prejavy zápalu hodnotili zobrazením magnetickej rezonanciou (MRI) v 48. a 96. týždni a boli vyjadrené ako zmena oproti východiskovému stavu v skóre SIJ podľa SPARCC a v skóre ASspiMRI v berlínskych modifikáciách. Pacienti s pretrvávajúcou remisiou v 48. týždni nemali žiaden alebo veľmi slabý zápal a v 96. týždni nebolo pozorované žiadne významné zvýšenie zápalu bez ohľadu na ich liečebnú skupinu.

Opakovaná liečba u pacientov s prepuknutím choroby

V časti B u 70 % (73/104) pacientov s placebom, u 14 % (15/105) pacientov liečených 200 mg dávkou Cimzie každé 4 týždne a u 6,7 % (7/104) pacientov liečených 200 mg dávkou Cimzie každé 2 týždne, sa vyskytlo prepuknutie ochorenia a následne boli liečení 200 mg dávkou Cimzie každé 2 týždne.

Spomedzi 15 pacientov s prepuknutím choroby v skupine s pridelenou 200 mg dávkou Cimzie každé 4 týždne, všetci pacienti dokončili 12 týždňov záchranej liečby Cimziou a mali k dispozícii údaje o ASDAS, pričom 12 (80 %) mali nízku alebo žiadnu aktivitu ochorenia podľa ASDAS (t. j. všetky ASDAS < 2,1) po 12 týždňoch od opätovného začatia nezaslepanej liečby.

Spomedzi 73 pacientov s prepuknutím choroby v skupine s ukončením liečby, 71 pacientov dokončilo 12 týždňov záchranej liečby Cimziou a mali k dispozícii údaje o ASDAS, pričom 64 (90 %) mali nízku alebo žiadnu aktivitu ochorenia podľa ASDAS (t. j. všetky ASDAS < 2,1) po 12 týždňoch od opätovného začatia nezaslepanej liečby.

Na základe výsledkov z klinickej štúdie C-OPTIMISE po jednom roku liečby Cimziou, sa u pacientov s pretrvávajúcou remisiou môže zvážiť zníženie dávky (pozri časť 4.2). S ukončením liečby Cimziou súvisí vysoké riziko prepuknutia choroby.

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu (nr-axSpA)

Účinnosť a bezpečnosť Cimzie sa hodnotila v 52-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií (AS0006) u 317 pacientov vo veku ≥ 18 rokov s axiálnou spondylartritídou s prepuknutím v dospelosti a s bolesťou chrbta počas najmenej 12 mesiacov. Pacienti museli spĺňať kritériá ASAS pre nr-axSpA (okrem rodinnej anamnézy a dobrej odpovede na NSA) a mali objektívne prejavy zápalu podľa hladín C-reaktívneho proteínu (CRP) prevyšujúcich hornú hranicu normálu (HHN) a/alebo sakroilitídu pri zobrazení magnetickou rezonanciou (MRI) naznačujúce zápalové ochorenie [pozitívny výsledok CRP ($>$ HHN) a/alebo pozitívny výsledok pri MRI], ale bez definitívneho rádiografického potvrdenia štrukturálneho poškodenia sakroiliakálnych kĺbov. Pacienti mali aktívne ochorenie definované BASDAI ≥ 4 a bolesť chrbtice ≥ 4 na číselnej stupnici NRS s rozsahom 0 až 10. Pacienti museli mať prejavy neznášateľnosti alebo museli mať nedostatočnú odpoveď aspoň na dve NSA. Pacienti boli liečení placebom alebo nárazovou dávkou Cimzie 400 mg v 0., 2. a 4. týždni, po ktorých nasledovala dávka 200 mg Cimzie každé 2 týždne. Použitie a úprava dávok liekov štandardnej starostlivosti (napr. NSA, DMARD, kortikosteroidy, analgetiká) boli povolené kedykoľvek. Primárnou premennou účinnosti bola odpoveď v 52. týždni podľa skóre podstatného zmiernenia aktivity ochorenia ankylozujúcej spondylitídy (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement, ASDAS-MI). Odpoveď podľa ASDAS-MI bola definovaná ako pokles ASDAS (zmiernenie) o $\geq 2,0$ oproti východiskovému stavu alebo dosiahnutím najnižšieho možného skóre. Sekundárnym ukazovateľom bola hodnota ASAS 40.

Pri východiskovom stave malo vysokú aktivitu ochorenia (ASDAS $\geq 2,1$; $\leq 3,5$) 37 % pacientov v skupine užívajúcej Cimziu a 41 % pacientov v skupine užívajúcej placebo a veľmi vysokú aktivitu ochorenia (ASDAS $> 3,5$) malo v skupine užívajúcej Cimziu 62 % pacientov a v skupine užívajúcej placebo 58 % pacientov.

Klinická odpoveď

V štúdií AS0006 uskutočnenej u účastníkov bez rádiograficky potvrdených prejavov zápalu v SI kĺboch sa potvrdil účinok, ktorý sa predtým preukázal u tejto podskupiny v štúdií AS001.

V 52. týždni odpoveď podľa ASDAS-MI dosiahol štatisticky významne vyšší podiel pacientov liečených Cimziou v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. Pacienti liečení Cimziou takisto dosiahli zlepšenia oproti placebo vo viacerých komponentoch aktivity ochorenia axiálnej spondylartritídy vrátane CRP. V 12. aj v 52. týždni boli odpovede ASAS 40 oproti placebo významne vyššie. Kľúčové výsledky sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10: Odpovede podľa ASDAS-MI a ASAS 40 v štúdií AS0006 (percento pacientov)

Parametre	Placebo N = 158	Cimzia ^a 200 mg každé 2 týždne N = 159
ASDAS-MI 52. týždeň	7 %	47 %*
ASAS 40 12. týždeň	11 %	48 %*
52. týždeň	16 %	57 %*

^a Cimzia podávaná každé 2 týždne po nárazovej dávke 400 mg v 0., 2. a 4. týždni.

* $p < 0,001$

Všetky percentá vyjadrujú podiel pacientov, ktorí odpovedali v úplnom súbore analýz.

V 52. týždni 36,4 % pacientov dosiahlo ASDAS neaktívneho ochorenia (ASDAS < 1,3) v skupine užívajúcej Cimziu oproti 11,8 % v skupine užívajúcej placebo.

V 52. týždni pacienti liečení Cimziou preukázali klinicky významné zlepšenia v MASES oproti placebo (stredná hodnota LS zmeny oproti východiskovému stavu -2,4 v skupine užívajúcej Cimziu; - 0,2 v skupine užívajúcej placebo).

Psoriatická artritída

Účinnosť a bezpečnosť Cimzie sa hodnotili v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej klinickej štúdiu (PsA001) u 409 pacientov vo veku ≥ 18 rokov s aktívnou psoriatickou artritídou s nástupom v dospelosti trvajúcou najmenej 6 mesiacov definovanou klasifikačnými kritériami pre psoriatickú artritídu (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis - CASPAR). Pacienti mali ≥ 3 opuchnuté a bolestivé kĺby a zvýšené hodnoty markerov akútnej fázy. Pacienti mali tiež aktívne psoriatické kožné lézie alebo zdokumentovanú psoriázu v anamnéze a zlyhala u nich jedna alebo viac terapií DMARD. Predchádzajúca liečba jedným antagonistom TNF bola povolená a 20 % pacientov bolo predtým liečených TNF-antagonistom. Pacienti dostávali nárazovú dávku Cimzie 400 mg v 0., 2. a 4. týždni (v oboch liečebných skupinách) alebo placebo, po ktorej nasledovalo podávanie 200 mg Cimzie každé 2 týždne alebo 400 mg Cimzie každé 4 týždne alebo placebo každé 2 týždne. 72,6 % pacientov súbežne užívalo NSA a 70,2 % konvenčné DMARD. Štúdia mala dva primárne koncové ukazovatele: percento pacientov, ktorí dosiahli ACR 20 odpoveď v 12. týždni a zmena modifikovaného skóre mTSS (Total Sharp Score) v 24. týždni od východiskovej hodnoty. Účinnosť a bezpečnosť Cimzie u pacientov s PsA, u ktorých prevládali symptómy sakroilitídy alebo axiálnej spondylartritídy, neboli analyzované samostatne.

Po 24 týždňovej dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej fáze štúdie nasledovala 24 týždňová zaslepená fáza a 168 týždňová otvorená fáza. Maximálna dĺžka trvania štúdie bola 216 týždňov. Všetci pacienti dostávali Cimziu ako v zaslepenej fáze, tak aj v následnej otvorenej fáze.

Celkom 264 účastníkov klinického skúšania (64,5 %) ukončilo štúdiu až v týždni 216.

ACR odpoveď

Pacienti liečení Cimziou mali štatisticky významne vyššiu mieru ACR 20 odpovede v 12. týždni a v 24. týždni v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo ($p < 0,001$). Percento ACR 20 respondérov bolo klinicky významné v liečebných skupinách s Cimziou v dávke 200 mg každé 2 týždne a s Cimziou v dávke 400 mg každé 4 týždne v porovnaní s placebovou skupinou pri každej návšteve od začiatku až do 24. týždňa (nominálne $p \leq 0,001$ pri každej návšteve). Pacienti liečení Cimziou mali tiež významné zlepšenie miery odpovede ACR 50 a 70. V 12. a 24. týždni sa u pacientov liečených Cimziou pozorovalo zlepšenie v parametroch periférnej aktivity psoriatickej artritídy (napr. počet opuchnutých kĺbov, počet bolestivých/citlivých kĺbov, daktylitída a entezitída) (nominálna p-hodnota $p < 0,01$). Kľúčové výsledky účinnosti z klinickej štúdie PsA001 sú uvedené v tabuľke 11.

Tabuľka 11 Kľúčové výsledky účinnosti v klinickej štúdiu PsA001 (percento pacientov)

Odpoveď	Placebo N=136	Cimzia ^(a) 200 mg každé 2 týždne N=138	Cimzia ^(b) 400 mg každé 4 týždne N=135
ACR20			
12. týždeň	24 %	58 % **	52 % **
24. týždeň	24 %	64 % **	56 % **
ACR50			
12. týždeň	11 %	36 % **	33 % **
24. týždeň	13 %	44 % **	40 % **
ACR70			
12. týždeň	3 %	25 % **	13 % *
24. týždeň	4 %	28 % **	24 % **
Odpoveď	Placebo N=86	Cimzia ^(a) 200 mg každé 2 týždne N=90	Cimzia ^(b) 400 mg každé 4 týždne N=76

PASI 75 ^(c)			
12. týždeň	14 %	47 %***	47 %***
24. týždeň	15 %	62 %***	61 %***
48. týždeň	N/A	67 %	62 %

(a) Po nárazovej dávke 400 mg v 0., 2. a 4. týždni sa Cimzia podávala každé 2 týždne

(b) Po nárazovej dávke 400 mg v 0., 2. a 4. týždni sa Cimzia podávala každé 4 týždne

(c) U osôb s minimálne 3% psoriázy BSA na začiatku

* $p < 0,01$, Cimzia oproti placebo

** $p < 0,001$, Cimzia oproti placebo

*** $p < 0,001$ (nominálne), Cimzia oproti placebo

Výsledky sú z randomizovaného súboru. Rozdiel liečby: Cimzia 200 mg - placebo, Cimzia 400 mg - placebo (a zodpovedajúci 95 % interval spoľahlivosti a p-hodnota) boli posudzované pomocou štandardného obojstranného Waldovho testu asymptotických štandardných chýb. U pacientov, ktorí prerušili liečbu alebo u nich chýbajú údaje, sa použil systém „Non-responder Imputation,, (NRI).

Spomedzi 273 pacientov, ktorí boli na začiatku randomizovaní na Cimziu v dávke 200 mg každé 2 týždne a Cimziu v dávke 400 mg každé 4 týždne, zostalo na tejto liečbe 237 (86,8 %) pacientov až do 48. týždňa. Zo 138 pacientov randomizovaných na Cimziu v dávke 200 mg každé 2 týždne dosiahlo 92, 68 a 48 pacientov odpoveď ACR 20/50/70 v 48. týždni, v uvedenom poradí. Zo 135 pacientov randomizovaných na Cimziu v dávke 400 mg každé 4 týždne dosiahlo 89, 62 a 41 pacientov odpoveď ACR 20/50/70, v uvedenom poradí.

Medzi pacientmi, ktorí zostali v štúdiu, sa miera odpovede ACR 20, 50 a 70 zachovala až do týždňa 216. To platilo aj v prípade ďalších parametrov periférnej aktivity (napr. počet opuchnutých kĺbov, počet bolestivých /citlivých kĺbov, daktylitída a entezitída).

Rádiografická odpoveď

V klinickej štúdiu PsA001 bola inhibícia progresie štrukturálneho poškodenia hodnotená rádiograficky a vyjadrená ako zmena mTSS a jeho zložiek, skóre erózie (ES) a skóre zúženia kĺbovej štrbiny (JSN) v 24. týždni v porovnaní s východiskovými hodnotami. Skóre mTSS bolo upravené pre psoriatickú artritídu pridaním distálnych interfalangeálnych kĺbov ruky. Liečba Cimziou inhibovala rádiografickú progresiu v porovnaní s liečbou placebo v 24. týždni meraní ako zmena celkového skóre mTSS (LS priemerné $[\pm SE]$ skóre oproti východiskovému stavu 0,28 $[\pm 0,07]$ v placebovej skupine v porovnaní s 0,06 $[\pm 0,06]$ v skupine so všetkými dávkami Cimzie, $p = 0,007$). Inhibícia rádiografickej progresie sa udržiavala pri liečbe Cimziou až do 48. týždňa v podskupine pacientov s vyšším rizikom rádiografickej progresie (pacienti s východiskovým skóre mTSS > 6). U pacientov, ktorí sa zúčastnili štúdie, sa inhibícia rádiografickej progresie naďalej udržala až do týždňa 216.

Odpoveď fyzickej funkcie a následky týkajúce sa zdravia

V klinickej štúdiu PsA001 hlásili pacienti liečení Cimziou významné zlepšenie fyzickej funkcie hodnotenej podľa dotazníka HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index), bolesti hodnotenej podľa Hodnotenia artritickéj bolesti pacientom PAAP a únavy (vyčerpanosti), čo sa preukázalo podľa Škály hodnotenia únavy (FAS - Fatigue Assessment Scale) v porovnaní s placebo. Pacienti liečení Cimziou hlásili významné zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím merané dotazníkom Kvality života pri psoriatickej artritíde (PsAQoL) a SF-36 fyzickej a duševnej zložky a produktivity súvisiacej s psoriatickou artritídou v zamestnaní a v domácnosti hlásenej v prieskume produktivity práce v porovnaní s placebo. Zlepšenie vo všetkých vyššie uvedených výsledkoch pretrvávalo až do týždňa 216.

Ložisková psoriáza

Účinnosť a bezpečnosť Cimzie boli hodnotené v dvoch placebo kontrolovaných skúšaní (CIMPASI-1 a CIMPASI-2) a v jednom placebo a účinnou látkou kontrolovanom skúšaní (CIMPACT) u pacientov vo veku ≥ 18 rokov s mierne závažnou až závažnou chronickou ložiskovou psoriázou po dobu najmenej 6 mesiacov. Pacienti dosiahli v indexe plochy a závažnosti psoriázy (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) skóre ≥ 12 , postihnutú plochu telesného povrchu (body surface area, BSA) ≥ 10 %, v celkovom hodnotení lekárom (Physician Global Assessment, PGA) skóre

≥3 a potrebovali systémovú liečbu a/alebo fototerapiu a/alebo chemoterapiu. Pacienti, ktorí „primárne“ neodpovedali na žiadnu predchádzajúcu liečbu biologikom (definované ako žiadna odpoveď do prvých 12 týždňov od začatia liečby), boli vylúčení z klinických skúšaní v III. fáze (CIMPASI-1, CIMPASI-2 a CIMPACT). Účinnosť a bezpečnosť Cimzie boli hodnotené v porovnaní s etanerceptom v skúšaní CIMPACT.

V skúšaní CIMPASI-1 a CIMPASI-2 pridruženými primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli podiel pacientov dosahujúcich PASI 75 a výsledok PGA „bez nálezov“ alebo „takmer bez nálezov“ (s poklesom oproti východiskovej hodnote minimálne o 2 body) v 16. týždni. V skúšaní CIMPACT primárnym ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov dosahujúcich PASI 75 v 12. týždni. PASI75 a PGA v 16. týždni boli kľúčovými sekundárnymi ukazovateľmi. PASI 90 v 16. týždni bolo kľúčovým sekundárnym ukazovateľom v všetkých 3 skúšaniach.

V skúšaní CIMPASI-1 bolo hodnotených 234 pacientov a v skúšaní CIMPASI-2 bolo hodnotených 227 pacientov. V oboch skúšaniach boli pacienti randomizovaní pre užívanie placebo alebo Cimzie 200 mg každé 2 týždne (po nárazovej dávke Cimzie 400 mg v 0., 2. a 4. týždni) alebo Cimzie 400 mg každé 2 týždne. V 16. týždni pacienti randomizovaní pre užívanie Cimzie, ktorí dosiahli odpoveď PASI 50, pokračovali v užívaní Cimzie až po 48. týždeň so zachovaním rovnakej randomizovanej dávky. Pacienti pôvodne randomizovaní pre užívanie placebo, ktorí v 16. týždni dosiahli odpoveď PASI 50, ale nedosiahli odpoveď PASI 75, užívali Cimziu 200 mg každé 2 týždne (s nárazovou dávkou Cimzie 400 mg v 16., 18. a 20. týždni). Pacienti s neadekvátnou odpoveďou v 16. týždni (neodpovedajúci ako PASI 50) spĺňali podmienky pre užívanie Cimzie 400 mg každé 2 týždne nezaslepeným spôsobom maximálne 128 týždňov.

V skúšaní CIMPACT bolo hodnotených 559 pacientov. Pacienti boli randomizovaní pre užívanie placebo alebo Cimzie 200 mg každé 2 týždne (po nárazovej dávke Cimzie 400 mg v 0., 2. a 4. týždni) alebo Cimzie 400 mg každé 2 týždne až po 16. týždeň, alebo pre užívanie 50 mg etanerceptu dvakrát týždenne až po 12. týždeň. Pacienti pôvodne randomizovaní pre užívanie Cimzie, ktorí v 16. týždni dosiahli odpoveď PASI 75, boli opätovne randomizovaní na základe ich pôvodnej dávkovacej schémy. Pacienti užívajúci Cimziu 200 mg každé 2 týždne boli opätovne randomizovaní pre užívanie Cimzie 200 mg každé 2 týždne, Cimzie 400 mg každé 4 týždne alebo pre užívanie placebo. Pacienti užívajúci Cimziu 400 mg každé 2 týždne boli opätovne randomizovaní pre užívanie Cimzie 400 mg každé 2 týždne, Cimzie 200 mg každé 2 týždne alebo pre užívanie placebo. Pacienti boli po 48. týždeň hodnotení dvojito zaslepeným, placebom kontrolovaným spôsobom. Všetci pacienti, ktorí v 16. týždni nedosiahli odpoveď PASI 75, vstúpili do únikového ramena a užívali Cimziu 400 mg každé 2 týždne nezaslepeným spôsobom maximálne 128 týždňov.

Vo všetkých troch štúdiách po zaslepenom 48-týždňovom udržiavacom období nasledovalo 96-týždňové obdobie nezaslepenej liečby u pacientov s odpoveďou PASI 50 v 48. týždni. Všetci títo pacienti vrátane tých, ktorí užívali Cimziu 400 mg každé 2 týždne, začali nezaslepené obdobie pri užívaní dávky Cimzie 200 mg každé 2 týždne.

Pacientmi boli prevažne muži (64 %) a belosi (94 %) s priemerným vekom 45,7 rokov (od 18 do 80 rokov), pričom 7,2 % z nich bolo vo veku ≥ 65 rokov. Z 850 pacientov randomizovaných pre užívanie placebo alebo Cimzie v týchto placebom kontrolovaných skúšaniach 29 % pacientov bolo bez predchádzajúceho užívania systémovej liečby psoriázy. Na liečbu psoriázy 47 % v minulosti užívalo fototerapiu alebo chemoterapiu a 30 % v minulosti užívalo biologikum. Z 850 pacientov 14 % predtým užívalo aspoň jedného TNF-antagonistu, 13 % predtým užívalo anti-IL-17 a 5 % predtým užívalo anti-IL 12/23. Osemnásť percent pacientov hlásilo anamnézu psoriatickej artritídy pri východiskom stave. Stredná hodnota skóre PASI vo východiskom stave bola 20 a pohybovala sa v rozmedzí od 12 do 69. Východiskové skóre PGA bolo v rozmedzí od stredného (70 %) po závažné (30 %). Stredná hodnota východiskovej BSA bola 25 % a pohybovala sa v rozmedzí od 10 % do 96 %.

Klinická odpoveď v 16. a 48. týždni

Kľúčové výsledky skúšania CIMPASI-1 a CIMPASI-2 sú uvedené v tabuľke 12.

Tabuľka 12: Klinická odpoveď v klinickom skúšaní CIMPASI-1 a CIMPASI-2 v 16. a 48. týždni

	16. týždeň			48. týždeň	
CIMPASI-1					
	Placebo N = 51	Cimzia 200 mg každé 2 týždne ^{a)} N = 95	Cimzia 400 mg každé 2 týždne N = 88	Cimzia 200 mg každé 2 týždne N = 95	Cimzia 400 mg každé 2 týždne N = 88
PGA bez nálezov alebo takmer bez nálezov ^{b)}	4,2 %	47,0 %*	57,9 %*	52,7 %	69,5 %
PASI 75	6,5 %	66,5 %*	75,8 %*	67,2 %	87,1 %
PASI 90	0,4 %	35,8 %*	43,6 %*	42,8 %	60,2 %
CIMPASI-2					
	Placebo N = 49	Cimzia 200 mg každé 2 týždne ^{a)} N = 91	Cimzia 400 mg každé 2 týždne N = 87	Cimzia 200 mg každé 2 týždne N = 91	Cimzia 400 mg každé 2 týždne N = 87
PGA bez nálezov alebo takmer bez nálezov ^{b)}	2,0 %	66,8 %*	71,6 %*	72,6 %	66,6 %
PASI 75	11,6 %	81,4 %*	82,6 %*	78,7 %	81,3 %
PASI 90	4,5 %	52,6 %*	55,4 %*	59,6 %	62,0 %

^{a)} Cimzia 200 mg podávaná každé 2 týždne po nárazovej dávke 400 mg v 0., 2., 4. týždni.

^{b)} Škála PGA s 5 kategóriami. Liečebný úspech „bez nálezov“ (0) alebo „takmer bez nálezov“ (1) spočíval v neprítomnosti prejavov psoriázy alebo v normálnom až ružovom sfarbení lézií, v neprítomnosti zhrubnutia plaku a v žiadnej alebo minimálnej tvorbe lupín v ložiskách.

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

Miera odpovede a p-hodnota u PASI a PGA boli odhadnuté na základe modelu logistickej regresie, pri ktorom chýbajúce údaje boli odvodené metódou započítavania násobku na základe metódy MCMC. Účastníci, ktorí unikli alebo odstúpili (na základe nedosiahnutia odpovede PASI 50), boli liečení ako neodpovedajúci účastníci v 48. týždni.

Výsledky pochádzajú zo súboru randomizovaných účastníkov.

Kľúčové výsledky skúšania CIMPACT sú uvedené v tabuľke 13.

Tabuľka 13: Klinická odpoveď v skúšaní CIMPACT v 12. a 16. týždni

	12. týždeň				16. týždeň		
	Placebo N = 57	Cimzia 200 mg každé 2 týždne ^{a)} N = 165	Cimzia 400 mg každé 2 týždne N = 167	Etanercept 50 mg dvakrát týždenne N = 170	Placebo N = 57	Cimzia 200 mg každé 2 týždne N = 165	Cimzia 400 mg každé 2 týždne 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 bez nálezo v alebo takmer bez nálezo v ^{b)}	1,9 %	39,8 % ^{**}	50,3 % [*]	39,2 %	3,4 %	48,3 % [*]	58,4 % [*]

^{a)} Cimzia 200 mg podávaná každé 2 týždne po nárazovej dávke 400 mg v 0., 2., 4. týždni.

^{b)} Škála PGA s 5 kategóriami. Liečebný úspech „bez nálezo“ (0) alebo „takmer bez nálezo“ (1) spočíval v neprítomnosti prejavov psoriázy alebo v normálnom až ružovom sfarbení lézií, v neprítomnosti zhrubnutia plaku a v žiadnej alebo minimálnej tvorbe lupín v ložiskách.

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

§ Pri dávkovacej schéme Cimzia 200 mg každé 2 týždne sa preukázala neinferiornosť oproti 50 mg etanerceptu dvakrát týždenne (rozdiel pri porovnaní etanerceptu a Cimzie 200 mg každé 2 týždne bol 8,0 %; 95 % IS -2,9; 18,9; na základe vopred špecifikovaného 10 % rozpätia neinferiornosti).

§§ Pri Cimzii 400 mg každé 2 týždne sa oproti 50 mg etanerceptu dvakrát týždenne preukázala nadradenosť ($p < 0,05$)

** Cimzia v porovnaní s placebom $p < 0,001$. Miery odpovede a p-hodnoty na základe modelu logistickej regresie. Chýbajúce údaje boli odvodené metódou započítavania násobku na základe metódy MCMC. Výsledky pochádzajú zo súboru randomizovaných účastníkov.

Vo všetkých 3 skúšaní bola miera odpovede so skóre PASI 75 výrazne vyššia u Cimzie než u placeba od 4. týždňa.

Obidve dávky Cimzie preukázali oproti placebo účinnosť bez ohľadu na vek, pohlavie, telesnú hmotnosť, BMI, dĺžku trvania psoriázy, predchádzajúcu systémovú liečbu a predchádzajúcu liečbu biologikami.

Udržiavanie odpovede

Na základe integrovanej analýzy skúšania CIMPASI-1 a CIMPASI-2 bolo udržanie si odpovede v 48. týždni 98,0 % u pacientov, ktorí odpovedali v skóre PASI 75 v 16. týždni a užívali Cimziu 400 mg každé 2 týždne (N = 134 zo 175 randomizovaných účastníkov), a 87,5 % u rovnako odpovedajúcich pacientov, ktorí užívali Cimziu 200 mg každé 2 týždne (N = 132 zo 186 randomizovaných účastníkov). U pacientov s PGA bez nálezo alebo takmer bez nálezo v 16. týždni bolo udržanie si odpovede v 48. týždni 85,9 % u tých, ktorí užívali Cimziu 400 mg každé 2 týždne (N = 103 zo 175), a 84,3 % u tých, ktorí užívali Cimziu 200 mg každé 2 týždne (N = 95 zo 186).

Po ďalších 96 týždňoch nezaslepenej liečby (144. týždeň) sa vyhodnotilo udržanie si odpovede. Dvadsaťjeden percent zo všetkých randomizovaných účastníkov bolo nedostupných pre ďalšie sledovanie pred 144. týždňom. Približne u 27 % absolventov v rámci štúdie, ktorí vstúpili do nezaslepenej liečby medzi 48. a 144. týždňom liečby pri dávke Cimzie 200 mg každé 2 týždne, sa na udržanie si odpovede zvýšila dávka Cimzie na 400 mg každé 2 týždne. V analýze, v ktorej sa všetci pacienti s neúspešnou liečbou považovali za pacientov bez odpovede, udržanie si odpovede v liečebnej skupine užívajúcej dávku Cimzie 200 mg každé 2 týždne pri príslušnom ukazovateli po ďalších 96

týždňoch nezaslepenej liečby bolo 84,5 % pri PASI 75 u účastníkov štúdie s odpoveďou v 16. týždni a 78,4 % pri PGA bez nálezov alebo takmer bez nálezov. Udržanie si odpovede v liečebnej skupine užívajúcej dávku Cimzie 400 mg každé 2 týždne, ktorá vstúpila do nezaslepeného obdobia pri užívaní dávky Cimzie 200 mg každé 2 týždne, bolo 84,7 % pri PASI 75 u účastníkov štúdie s odpoveďou v 16. týždni a 73,1 % pri PGA bez nálezov alebo takmer bez nálezov.

Miery odpovede vychádzali z modelu logistickej regresie, pri ktorom chýbajúce údaje boli odvodené za obdobie 48 alebo 144 týždňov metódou započítavania násobku (metóda MCMC) v kombinácii s NRI pri neúspešných liečbach.

V skúšaní CIMPACT u odpovedajúcich účastníkov v skóre PASI 75 v 16. týždni, ktorí užívali Cimziu 400 mg každé 2 týždne a boli opätovne randomizovaní pre užívanie Cimzie 400 mg každé 2 týždne, Cimzie 200 mg každé 2 týždne alebo placebo, bolo vyššie percento odpovedajúcich účastníkov v skóre PASI 75 v 48. týždni v skupinách užívajúcich Cimziu než v skupine užívajúcej placebo (98,0 %, 80,0 % a 36,0 % v príslušnom poradí). U odpovedajúcich účastníkov v skóre PASI75 v 16. týždni, ktorí užívali Cimziu 200 mg každé 2 týždne a boli opätovne randomizovaní pre užívanie Cimzie 400 mg každé 4 týždne, Cimzie 200 mg každé 2 týždne alebo placebo, bolo takisto vyššie percento odpovedajúcich účastníkov v skóre PASI 75 v 48. týždni v skupinách užívajúcich Cimziu než v skupine užívajúcej placebo (88,6 %, 79,5 % a 45,5 % v príslušnom poradí). Pri chýbajúcich údajoch sa uplatnilo odvodenie týkajúce sa neodpovedajúcich účastníkov.

Kvalita života/Výsledky hlásené pacientmi

V Indexe dermatologickej kvality života (Dermatology Life Quality Index, DLQI) sa preukázali štatisticky významné zlepšenia v 16. týždni (CIMPASI-1 a CIMPASI-2) oproti východiskového stavu pri porovnaní s placebom. Stredné hodnoty poklesov (zlepšenia) skóre v DLQI oproti východiskovému stavu boli v rozmedzí od –8,9 do –11,1 pri Cimzii 200 mg každé 2 týždne, od –9,6 do –10,0 pri Cimzii 400 mg každé 2 týždne, oproti rozmedziu od –2,9 do –3,3 pri placebe v 16. týždni.

Okrem toho v 16. týždni liečba Cimziou súvisela s vyšším podielom pacientov, ktorí dosiahli v DLQI skóre 0 alebo 1 (Cimzia 400 mg každé 2 týždne, 45,5 % a 50,6 % v príslušnom poradí; Cimzia 200 mg každé 2 týždne, 47,4 % a 46,2 % v príslušnom poradí, oproti placebo, 5,9 % a 8,2 % v príslušnom poradí).

Zlepšenia skóre DLQI sa udržali alebo sa mierne znížili do 144. týždňa.

Pacienti liečení Cimziou hlásili oproti placebo väčšie zlepšenia podľa stupnice na hodnotenie nemocničnej úzkosti a depresie (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-D).

Imunogenicita

Nižšie uvedené údaje vyjadrujú percento pacientov, ktorých výsledky testovanej prítomnosti protilátok proti certolizumab pegolu, stanovené analýzou ELISA a neskôr i senzitivnejšou metódou, boli považované za pozitívne a do veľkej miery závislé od senzitivity a špecifickosti analýzy. Pozorovaná incidencia pozitívnych výsledkov analýzy protilátok (vrátane neutralizačnej protilátky) vo veľkej miere závisí od niekoľkých faktorov vrátane senzitivity a špecifickosti analýzy, metodiky analýzy, manipulácie so vzorkami, načasovania odberu vzoriek, súbežne podávaných liekov a existujúceho ochorenia. Z týchto dôvodov porovnanie incidence protilátok proti certolizumab pegolu v nižšie popísaných klinických štúdiách s incidenciou protilátok proti iným produktom alebo v iných klinických štúdiách môže byť mylné.

Reumatoidná artritída

Celkový podiel pacientov s detekovateľnými protilátkami proti Cimzii pri aspoň 1 príležitosti bol 9,6 % v placebom kontrolovaných RA štúdiách. Približne u jednej tretiny pacientov s pozitívnymi protilátkami boli zistené *in vitro* neutralizujúce protilátky. U pacientov liečených súbežne s imunosupresívami (MTX) sa protilátky tvorili v menšej miere ako u pacientov, ktorí na začiatku neužívali imunosupresíva. Tvorba protilátok bola spojená s nižšou plazmatickou koncentráciou lieku a u niektorých pacientov s nižšou účinnosťou.

V 2 dlhodobých (až 5 rokov expozície) otvorených štúdiách celkový podiel pacientov s detekovateľnými protilátkami proti Cimzii pri aspoň jednej príležitosti bol 13 % (8,4 % z celkového počtu pacientov malo prechodnú tvorbu protilátok a ďalších 4,7 % pacientov malo trvalú tvorbu protilátok). Celkové percento pacientov, ktorí boli pozitívni na tvorbu protilátok a mali trvale zníženú plazmatickú koncentráciu lieku, bolo odhadované na 9,1 %. Podobne, ako v placebom kontrolovaných štúdiách, bola tvorba protilátok u niektorých pacientov spojená s nižšou účinnosťou.

Farmakodynamický model založený na údajoch z III. fázy klinickej štúdie predpokladá, že približne u 15 % pacientov sa pri odporúčanom dávkovaní (200 mg každé 2 týždne po začiatkovej dávke), bez súbežnej liečby s MTX, vyvinú protilátky v priebehu 6 mesiacov. Tento počet sa znižuje so zvyšujúcimi sa dávkami súbežnej liečby s MTX. Tieto údaje sú primerane v súlade s pozorovanými údajmi.

Psoriatická artritída

Celkové percento pacientov s protilátkami proti Cimzii zistenými aspoň pri jednej príležitosti až do 24. týždňa bolo 11,7 % vo fáze III placebom kontrolovanej štúdie u pacientov s psoriatickou artritídou. Tvorba protilátok bola spojená so zníženou plazmatickou koncentráciou liečiva. V priebehu celej štúdie (až do 4 rokov expozície) bolo celkové percento pacientov s protilátkami proti Cimzii zistenými aspoň pri jednej príležitosti 17,3 % (8,7 % malo prechodnú tvorbu protilátok, ďalších 8,7 % malo pretrvávajúcu tvorbu protilátok proti Cimzii). Celkové percento pacientov, ktorí mali pozitívne protilátky s pretrvávajúcou zníženou plazmatickou koncentráciou liečiva sa odhadovalo na 11,5 %.

Ložisková psoriáza

V III. fáze placebom kontrolovaných skúšaní percento pacientov s prítomnými protilátkami proti Cimzii zistenými aspoň pri jednej príležitosti počas liečby po 48. týždeň bolo 8,3 % (22/265) pri Cimzii 400 mg každé 2 týždne a 19,2 % (54/281) pri Cimzii 200 mg každé 2 týždne. V skúšaní CIMPASI-1 a CIMPASI-2 sa u šesťdesiatich pacientov zistili protilátky, pričom u 27 z nich sa hodnotili neutralizujúce protilátky s pozitívnym výsledkom. Prvé výskyty pozitívnych výsledkov testov na protilátky v období nezaslepanej liečby boli pozorované u 2,8 % (19/668) pacientov. Prítomnosť protilátok súvisela so zníženou plazmatickou koncentráciou liečiva a u niektorých pacientov so zníženou účinnosťou.

Axiálna spondylartritída

AS001

Celkové percento pacientov s protilátkami proti Cimzii zistiteľnými aspoň pri jednej príležitosti až do 24. týždňa, bolo 4,4 % vo fáze III placebom kontrolovaného skúšania AS001 u pacientov s axiálnou spondylartritídou (subpopulácie s axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu a s ankylozujúcou spondylitídou). Tvorba protilátok súvisela so zníženou plazmatickou koncentráciou liečiva.

V priebehu celej štúdie (až počas 192 týždňov) bolo celkové percento pacientov s protilátkami proti Cimzii zistiteľnými aspoň pri jednej príležitosti 9,6 % (4,8 % malo prechodnú tvorbu protilátok a ďalších 4,8 % malo pretrvávajúcu tvorbu protilátok proti Cimzii). Celkové percento pacientov, ktorí mali pozitívne protilátky s pretrvávajúcou zníženou plazmatickou koncentráciou liečiva sa odhadovalo na 6,8 %.

AS0006 a C-OPTIMISE

V klinickej štúdií AS0006 (a neskôr aj v klinickej štúdií C-OPTIMISE) sa prvýkrát použila citlivejšia analýza a s tolerantným liečivom, a výsledkom bol vyšší podiel vzoriek s merateľnými protilátkami proti Cimzii, a teda vyššia incidencia pacientov s potvrdenou prítomnosťou protilátok. V štúdií AS0006 bola pozorovaná celková 97 % (248/255 pacientov) incidencia pacientov, ktorí mali protilátky proti Cimzii po najviac 52 týždňoch liečby. So znížením plazmatických hladín Cimzie boli spojené iba najvyššie titre, nebol však pozorovaný žiaden vplyv na účinnosť. Podobné výsledky v súvislosti s protilátkami proti Cimzii sa pozorovali v klinickej štúdií C-OPTIMISE. Výsledky z klinickej štúdie C-OPTIMISE takisto naznačili, že pri znížení dávky na 200 mg Cimzie každé 4 týždne sa nezmenili výsledky imunogenicity.

Približne 22 % (54/248) pacientov v štúdií AS0006, ktorí mali kedykoľvek protilátky proti Cimzii, mali protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizačné. Neutralizačný stav protilátok v klinickej štúdií C-OPTIMISE sa nehodnotil.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Plazmatické koncentrácie certolizumab pegolu boli značne úmerné dávke. Farmakokinetika pozorovaná u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriázou zodpovedala farmakokinetike pozorovanej u zdravých jedincov.

Absorpcia

Po subkutánnom podaní sa maximálne plazmatické koncentrácie certolizumab pegolu dosiahli v rozmedzí 54 a 171 hodín od podania injekcie. Biologická dostupnosť (F) certolizumab pegolu po subkutánnom podaní, v porovnaní s intravenóznym podaním, je približne 80 % (rozmedzie 76 % až 88%).

Distribúcia

Vo farmakokinetickej analýze populácie pacientov s reumatoidnou artritídou bol zdanlivý distribučný objem (V/F) odhadovaný na 8,01 l a na 4,71 l vo farmakokinetickej analýze populácie pacientov s ložiskovou psoriázou.

Biotransformácia a eliminácia

PEGyláciou, kovalentnou väzbou PEG polymérov na peptidy, sa oddiaľuje eliminácia týchto látok z krvného obehu viacerými mechanizmami, vrátane zníženého renálneho klírensu, zníženej proteolýzy a zníženej imunogenicity. Certolizumab pegol je preto Fab' fragmentom protilátky konjugovanej s PEG, aby predĺžil terminálny plazmatický eliminačný polčas Fab' fragmentu na hodnotu porovnateľnú s kompletnou molekulou protilátky. Polčas terminálnej eliminačnej fázy ($t_{1/2}$) bol pre všetky testované dávky približne 14 dní.

Klírens po subkutánnom podaní bol odhadovaný na 21,0 ml/h vo farmakokinetickej analýze populácie s reumatoidnou artritídou, s interindividuálnou variabilitou 30,8 % (CV) a intraindividuálnou variabilitou 22,0 %. Pri hodnotení predchádzajúcou metódou ELISA prítomnosť protilátok proti certolizumab pegolu viedla k približne trojnásobnému nárastu klírensu. V porovnaní s osobou s hmotnosťou 70 kg je klírens o 29 % nižší u individuálnych pacientov s RA vážiacich 40 kg a o 38 % vyšší u pacientov vážiacich 120 kg. Klírens po subkutánnom podaní u pacientov s ložiskovou psoriázou bol 14 ml/h s intraindividuálnou variabilitou 22,2 % (CV).

Fab' fragment sa skladá z bielkovinových zložiek a predpokladá sa, že je odbúravaný na peptidy a aminokyseliny proteolýzou. Dekonjugovaná PEG zložka sa rýchlo eliminuje z plazmy a vylučuje sa renálne v neznámej miere.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Neboli vykonané špecifické klinické štúdie, ktoré by hodnotili účinok poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku certolizumab pegolu alebo jeho PEG frakcie. Farmakokinetická analýza populácie

pacientov s ľahkou poruchou renálnej funkcie nepreukázala žiadny vplyv klírensu kreatinínu. Na to, aby bolo možné odporučiť dávkovanie pri stredne ťažkej a ťažkej poruche funkcie obličiek, nie je dostatok informácií. Predpokladá sa, že farmakokinetika PEG frakcie certolizumab pegolu závisí od funkcie obličiek, avšak u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nehodnotila.

Porucha funkcie pečene

Neboli vykonané špecifické klinické štúdie, ktoré by hodnotili vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku certolizumab pegolu.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Neboli vykonané špecifické klinické štúdie u starších pacientov. Avšak vo farmakokinetickej analýze populácie pacientov s reumatoidnou artritídou sa nepozoroval žiadny vplyv veku, 78 pacientov (13,2 % populácie) bolo vo veku 65 rokov alebo viac, pričom najstarší pacient mal 83 rokov. Vo farmakokinetickej analýze populácie nebol pozorovaný žiaden vplyv veku u dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou.

Gravidita ^{3}*

V klinickej štúdií 21 žien dostávalo Cimziu v udržiavacej dávke 200 mg alebo 400 mg každé 2 týždne alebo 400 mg každé 4 týždne počas gravidity a aspoň 13 týždňov po pôrode (pozri časť 4.6). Na základe modelovania populačnej FK bol odhadnutý medián systémového vystavenia Cimzií pri skúšaných režimoch dávkovania o 22 % (AUC) a o 36 % (C_{min}) nižší počas gravidity (s najväčším znížením pozorovaným počas tretieho trimestra) v porovnaní so stavom po pôrode alebo u negravidných žien.

Hoci plazmatické koncentrácie certolizumabu pegolu boli nižšie počas gravidity v porovnaní so stavom po pôrode, stále boli v rozsahu koncentrácií pozorovaných u negravidných dospelých pacientok so psoriázou, axSpA a reumatoidnou artritídou.

Pohlavie

Pohlavie nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku certolizumab pegolu. Pretože sa klírens znižuje so znižujúcou sa telesnou hmotnosťou, ženy zvyčajne môžu dosiahnuť o niečo vyššiu systémovú expozíciu certolizumab pegolu.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Na základe údajov z II. a III. fázy klinického skúšania u pacientov s reumatoidnou artritídou bol stanovený vzťah expozícia – odpoveď populácie medzi priemernou plazmatickou koncentráciou certolizumab pegolu počas dávkovacieho intervalu (C_{avg}) a účinnosťou (definícia ACR 20 odpovede). Charakteristická C_{avg}, ktorá tvorí polovicu maximálnej pravdepodobnosti odpovede ACR 20 (EC₅₀), bola 17 µg/ml (95 % IS: 10-23 µg/ml). Podobne, na základe údajov z III. fázy klinického skúšania u pacientov so psoriázou bol stanovený vzťah expozícia – odpoveď populácie medzi plazmatickou koncentráciou certolizumab pegolu a PASI s EC₉₀ s hodnotou 11,1 µg/ml.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Pivotné predklinické štúdie bezpečnosti boli vykonané u opíc *Cynomolgus*. U potkanov a opíc sa, pri dávkach vyšších ako sú dávky u ľudí, histopatologicky zistila celulárna vakuolizácia prítomná najmä v makrofágoch viacerých orgánov (v lymfatických uzlinách, v miestach vpichu, v slezine, nadobličkách, maternici, cervixe, cievovkovej splete mozgu a v epitelových bunkách cievovkovej splete). Je pravdepodobné, že tento nález bol spôsobený bunkovým vychytávaním PEG komponentu. *In vitro* funkčné štúdie ľudských vakuolizovaných makrofágov naznačili, že všetky skúmané funkcie zostali zachované. Štúdie s potkanmi naznačili, že > 90 % podaného PEG sa eliminovalo počas 3 mesiacov po jednorazovej dávke, pričom hlavnou cestou exkrécie bolo vylúčenie močom.

^{3*} Všimnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Certolizumab pegol nereaguje skrížene s TNF hľadavcov. Preto boli reprodukčné toxikologické štúdie vykonané s homologickou skupinou rozoznávajúcou TNF potkanov. Význam týchto údajov pri hodnotení rizika u ľudí môže byť obmedzený. Neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky na zdravie matiek alebo fertilitu samíc, embryo-fetálne, peri- a postnatálne reprodukčné indexy u potkanov, ktorým bol po pretrvávajúcej supresii TNF α podávaný PEGylovaný Fab' fragment anti-rat TNF α (cTN3 PF). U samcov potkanov bola pozorovaná znížená motilita spermií a tendencia k poklesu počtu spermií.

Štúdie distribúcie preukázali, že prestup cTN3 PF placentou a materským mliekom do cirkulácie plodu a novorodenca je zanedbateľný. Certolizumab pegol sa neviaže na ľudský neonatálny Fc receptor (FcRn). Údaje z modelu ľudského placentárneho transferu s uzatvoreným okruhom *ex vivo* naznačujú nízky alebo zanedbateľný transfer do fetálneho kompartmentu. Okrem toho experimenty s transcytózou sprostredkovanou FcRn v bunkách transfektovaných ľudským FcRn poukázali na zanedbateľný transfer (pozri časť 4.6).

V predklinických štúdiách sa nepreukázali žiadne mutagénne ani klastogénne účinky. Štúdie na karcinogenicitu sa neuskutočnili s certolizumab pegolom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

octan sodný
chlorid sodný
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Čas použiteľnosti pri uchovávaní pri izbovej teplote do 25 °C, takisto pozri časť 6.4.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Naplnené injekčné striekačky možno jednorazovo uchovávať pri izbovej teplote (do 25°C) po dobu maximálne 10 dní chránené pred svetlom. Po uplynutí tejto doby naplnené injekčné striekačky **musia byť použité alebo zlikvidované**.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jednomililitrová naplnená injekčná striekačka (zo skla typu I) s plunžerovým uzáverom (z bromobutylovej gummy), s obsahom 200 mg certolizumab pegolu. Ochranný kryt ihly je zo styren-butadiénovej gummy, ktorá obsahuje derivát latexu z prírodného kaučuku (pozri časť 4.4).

Veľkosť balenia: 2 naplnené injekčné striekačky a 2 liehové tampóny.

Multibalenie obsahujúce 6 (3 balenia po 2) naplnených injekčných striekačiek a 6 (3 balenia po 2) liehových tampónov.

Multibalenie obsahujúce 10 (5 balení po 2) naplnených injekčných striekačiek a 10 (5 balení po 2) liehových tampónov.

Veľkosť balenia: 2 naplnené injekčné striekačky s chráničom ihly a 2 liehové tampóny (len na používanie zdravotníkmi pracovníkmi).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Obsiahle pokyny na prípravu a podanie Cimzie v naplnenej striekačke sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

Tento liek je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brusel
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1. október 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. máj 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

30. 01. 2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Cimzia 200 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero obsahuje 200 mg certolizumab pegolu v jednom ml.

Certolizumab pegol je Fab' fragment rekombinantnej, humanizovanej protilátky proti tumor nekrotizujúcemu faktoru alfa (TNF α) získaný z *Escherichia coli* a konjugovaný s polyetylén glykolom (PEG).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry až opalizujúci, bezfarebný až žltý roztok. pH roztoku je približne 4,7.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Cimzia, v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaná na:

- liečbu stredne závažnej až závažnej aktívnej reumatoidnej artritídy (RA) u dospelých pacientov, keď je odpoveď na antireumatiká modifikujúce ochorenie (DMARD –Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), vrátane MTX, nedostatočná. Cimzia sa môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie MTX, alebo keď pokračovanie v liečbe MTX nie je vhodné.
- liečbu závažnej, aktívnej a progresívnej formy RA u dospelých, doteraz neliečených MTX alebo inými DMARD.

Preukázalo sa, že Cimzia znižuje mieru progresie poškodenia kĺbov meranú röntgenologicky a zlepšuje fyzickú funkciu, keď sa podáva v kombinácii s MTX.

Axiálna spondylartritída

Cimzia je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so závažnou aktívnou axiálnou spondylartritídou, ktorú tvorí:

Ankylozujúca spondylitída (AS) (známa aj ako rádiograficky potvrdená axiálna spondylartritída)

Dospelí pacienti so závažnou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, u ktorých nedošlo k primeranej odpovedi na nesteroidné antiflogistiká (NSA) alebo ktorí ich netolerujú.

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS (známa aj ako axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu)

Dospelí pacienti so závažnou aktívnou axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, avšak s objektívnymi prejavmi zápalu a to zvýšeným C-reaktívnym proteínom (CRP) a/alebo podľa vyšetrenia magnetickou rezonanciou (MR), u ktorých nedošlo k primeranej odpovedi na NSA alebo ktorí ich netolerujú.

Psoriatická artritída

Cimzia, v kombinácii s MTX, je indikovaná na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých, keď je odpoveď na liečbu DMARD nedostatočná.

Cimzia sa môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie metotrexátu, alebo keď pokračovanie v liečbe metotrexátom nie je vhodné.

Ložisková psoriáza

Cimzia je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí potrebujú systémovú liečbu.

Podrobnosti o terapeutických účinkoch, pozri časť 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár - špecialista so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je indikovaná Cimzia, ktorý bude dohliadať na priebeh liečby. Pacienti majú dostať špeciálnu kartičku s pripomenutiami.

Dávkovanie

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída, axiálna spondylartritída, ložisková psoriáza

Nárazová dávka

Odporúčaná začiatková dávka Cimzie pre dospelých pacientov je 400 mg (podávaná vo forme dvoch 200 mg subkutánných injekcií) v 0., 2. a 4. týždni. Ak je to vhodné, s podávaním metotrexátu sa má pri reumatoidnej artritíde a psoriatickej artritíde pokračovať počas liečby Cimziou.

Udržiavacia dávka

Reumatoidná artritída

Po začiatkovej dávke je odporúčaná udržiavacia dávka Cimzie u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou 200 mg každé 2 týždne. Po potvrdení klinickej odpovede sa môže zväziť alternatívne udržiavacie dávkovanie 400 mg každé 4 týždne. Ak je to vhodné, s podávaním MTX sa má pokračovať počas liečby Cimziou.

Axiálna spondylartritída

Po začiatkovej dávke je odporúčaná udržiavacia dávka Cimzie u dospelých pacientov s axiálnou spondylartritídou 200 mg každé 2 týždne alebo 400 mg každé 4 týždne. Po najmenej 1 roku liečby Cimziou sa u pacientov s pretrvávajúcou remisiou môže zväziť zníženie udržiavacej dávky na 200 mg každé 4 týždne (pozri časť 5.1).

Psoriatická artritída

Po začiatkovej dávke je odporúčaná udržiavacia dávka Cimzie u dospelých pacientov s psoriatickou artritídou 200 mg každé 2 týždne. Po potvrdení klinickej odpovede sa môže zväziť alternatívne udržiavacie dávkovanie 400 mg každé 4 týždne. Ak je to vhodné, s podávaním MTX sa má pokračovať počas liečby Cimziou.

Pre indikácie uvedené vyššie dostupné údaje ukazujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie v liečbe sa má starostlivo prehodnotiť u pacientov, u ktorých sa nepreukázal žiadny prospech z liečby počas prvých 12 týždňov liečby.

Ložisková psoriáza

Po počiatkovej dávke udržiavacia dávka Cimzie u dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou je 200 mg každé 2 týždne. Dávka 400 mg každé 2 týždne sa môže zväziť u pacientov s nedostatočnou odpoveďou (pozri časť 5.1).

Podľa dostupných údajov od dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou sa klinická odpoveď zvyčajne dosiahne do 16 týždňov od začatia liečby. Pokračovanie v liečbe sa má starostlivo prehodnotiť u pacientov, u ktorých sa nepreukázal žiadny prínos z liečby do prvých 16 týždňov liečby. U niektorých pacientov s počiatočnou čiastočnou odpoveďou sa pri pokračovaní v liečbe po uplynutí 16 týždňov môže stav zlepšiť.

Vynechanie dávky

Pacientom, ktorí vynechali dávku, treba odporučiť, aby si aplikovali injekčne ďalšiu dávku Cimzie, hneď ako si spomenú a potom pokračovali v injekčnej aplikácii nasledujúcich dávok tak, ako boli poučení.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia (< 18 rokov)

Bezpečnosť a účinnosť Cimzie u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Nie je potrebná žiadna úprava dávky. Farmakokinetické analýzy populácie nepreukázali žiadny vplyv veku (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek a pečene

V týchto populáciách pacientov sa Cimzia neskúmala. Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania pre dávkovanie (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Celkový obsah (1 ml) naplneného pera sa má podávať len vo forme subkutánnej injekcie. Medzi vhodné miesta pre injekčnú aplikáciu patrí stehno alebo brucho.

Po náležitom vyškolení v injekčnej technike si môžu pacienti, ak to ich lekár považuje za vhodné, sami aplikovať injekcie pomocou naplneného pera, s lekárskou kontrolou podľa potreby. Lekár by mal s pacientom prediskutovať, ktorá forma podania injekcie je najvhodnejšia.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, ako sú sepsa alebo oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Stredne závažné až závažné srdcové zlyhanie (NYHA trieda III/IV) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Pred liečbou Cimziou, počas nej a po jej skončení sa musia u pacientov starostlivo sledovať prejavy a príznaky infekcií, vrátane tuberkulózy. Pretože eliminácia certolizumab pegolu môže trvať až do 5 mesiacov, sledovanie má pokračovať aj počas tohto obdobia (pozri časť 4.3).

Liečba Cimziou sa nesmie začať u pacientov s klinicky významnou aktívnou infekciou, vrátane chronických alebo lokalizovaných infekcií, pokiaľ nie je infekcia zvládnutá (pozri časť 4.3).

Pacientov, u ktorých sa objavila nová infekcia v priebehu liečby Cimziou, je potrebné starostlivo sledovať. Ak sa u pacienta vyskytne nová závažná infekcia, podávanie Cimzie sa má prerušiť, pokiaľ

nie je táto infekcia zvládnutá. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia Cimzie u pacientov s opakovanou alebo oportúnnou infekciou v anamnéze alebo s prebiehajúcimi ochoreniami, ktoré môžu pacientov predisponovať na infekcie, vrátane súbežného používania imunosupresívnych liekov.

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa nemusia prejavovať typické príznaky infekcie, vrátane horúčky, z dôvodu ich ochorenia a súbežne podávaných liekov. Preto je skoré odhalenie akejkoľvek infekcie, predovšetkým atypických klinických prejavov závažnej infekcie, veľmi dôležité, aby sa minimalizovalo oneskorenie diagnostiky a začiatku liečby.

U pacientov, ktorí používajú Cimziu, boli hlásené závažné infekcie, vrátane sepsy a tuberkulózy (vrátane miliárneho, diseminovaného a mimoplúcneho ochorenia) a oportúnne infekcie (napr. histoplazmóza, nokardia, kandidóza). Niektoré z týchto udalostí boli fatálne.

Tuberkulóza

Pred začiatkom liečby Cimziou sa musia všetci pacienti vyšetriť na aktívnu alebo inaktívnu (latentnú) tuberkulóznú infekciu. Toto vyšetrenie má obsahovať podrobnú lekársku anamnézu u pacientov s tuberkulózou v osobnej anamnéze, s možnou predchádzajúcou expozíciou iným jedincom s aktívnou tuberkulózou a s predchádzajúcim a/alebo súčasným používaním imunosupresívnej liečby. U všetkých pacientov sa majú urobiť príslušné skriningové vyšetrenia, napr. tuberkulínový kožný test a röntgen hrudníka (je potrebné postupovať podľa miestnych odporúčaní). Odporúča sa, aby sa vykonanie týchto vyšetrení zaznamenalo v kartičke s pripomenutiami pre pacienta. Predpisujúcich lekárov to upozorní na riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulínového kožného testu, najmä u pacientov, ktorí sú závažne chorí alebo majú oslabený imunitný systém.

V prípade, že je aktívna tuberkulóza diagnostikovaná pred liečbou alebo počas nej, liečba Cimziou sa nesmie začať a musí sa prerušiť (pozri časť 4.3).

Pri podozrení na inaktívnu („latentnú“) tuberkulózu sa treba poradiť s lekárom s kvalifikáciou v liečbe tuberkulózy. Vo všetkých prípadoch popísaných nižšie sa má veľmi dôkladne zvážiť pomer prínosu a rizika liečby Cimziou.

Ak sa stanoví diagnóza latentnej tuberkulózy, musí sa pred začiatkom liečby Cimziou začať príslušná antituberkulózná liečba v súlade s miestnymi odporúčaniami.

Použitie antituberkulóznej liečby sa má zvážiť tiež pred začatím liečby Cimziou u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v predchádzajúcej anamnéze, u ktorých nie je možné potvrdiť adekvátny priebeh liečby a u pacientov s významnými rizikovými faktormi tuberkulózy, napriek negatívnejmu vyšetreniu na latentnú tuberkulózu. Biologické testy pre skrining tuberkulózy sa majú zvážiť pred začiatkom liečby Cimziou, ak existuje možnosť výskytu latentnej tuberkulóznej infekcie, bez ohľadu na BCG vakcináciu.

Napriek predchádzajúcej alebo súbežnej profylaktickej antituberkulóznej liečbe sa u pacientov liečených antagonistami TNF, vrátane Cimzie, vyskytli prípady aktívnej tuberkulózy. U niektorých pacientov úspešne liečených na aktívnu tuberkulózu sa opätovne vyvinula tuberkulóza počas liečby Cimziou.

Pacientov je potrebné poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc v prípade, že sa u nich počas liečby Cimziou alebo po jej skončení objavia prejavy/príznaky pripomínajúce tuberkulóznú infekciu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chudnutie/zníženie hmotnosti, horúčka nízkeho stupňa, ľahostajnosť).

Reaktivácia vírusu hepatitídy typu B (HBV)

U pacientov liečených antagonistom TNF vrátane certolizumab pegolu, ktorí sú chronickými nosičmi tohto vírusu (t.j. pozitívny povrchový antigén) sa objavila reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady mali fatálny následok.

Pred začatím liečby Cimziou sa majú pacienti vyšetriť na infekciu HBV. Pacientom s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom so skúsenosťami v liečbe hepatitídy B.

U nosičov HBV, ktorí si vyžadujú liečbu Cimziou, je potrebné počas liečby a niekoľko mesiacov po skončení liečby starostlivo sledovať výskyt znakov a príznakov aktívnej infekcie HBV. Nie sú dostupné dostatočné údaje o liečbe pacientov, ktorí sú nosičmi HBV a dostávajú antivírusovú liečbu v kombinácii s liečbou TNF-antagonistom na prevenciu reaktívacie HBV. U pacientov, u ktorých sa vyvinula reaktívacia HBV, je potrebné ukončiť podávanie Cimzie a má sa začať účinná antivírusová liečba s príslušnou podpornou liečbou.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

Potenciálna úloha liečby antagonistom TNF v rozvoji malignít nie je známa. Pri zvažovaní liečby antagonistom TNF u pacientov s malignitou v anamnéze alebo pri zvažovaní pokračovania v liečbe u pacientov, u ktorých sa rozvinula malignita, je potrebná opatrnosť.

Pri súčasných znalostiach nie je možné vylúčiť možné riziko rozvoja lymfómov, leukémie alebo iných malignít u pacientov liečených s antagonistom TNF.

V klinických štúdiách s Cimziou a inými antagonistami TNF bolo hlásených viac prípadov lymfómov a iných malignít medzi pacientmi užívajúcimi antagonistu TNF ako u kontrolných pacientov užívajúcich placebo (pozri časť 4.8). Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených antagonistom TNF zaznamenali prípady leukémie. Existuje zvýšené riziko lymfómu a leukémie v pozadí u pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhotrvajúcim, vysoko aktívnym, zápalovým ochorením, ktoré komplikuje odhad rizika.

Neboli vykonané žiadne štúdie, ktoré zahŕňajú pacientov s anamnézou malignity alebo štúdie, v ktorých liečba pokračovala u pacientov, u ktorých sa rozvinula malignita počas liečby Cimziou.

Kožné karcinómy

U pacientov liečených antagonistami TNF vrátane certolizumab pegolu sa zaznamenal melanóm a karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.8). Odporúča sa pravidelné vyšetrenie kože, hlavne u pacientov s rizikovými faktormi pre kožný karcinóm.

Malignita u detí

U detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených antagonistami TNF (začiatok liečby vo veku ≤ 18 rokov) sa po uvedení lieku na trh zaznamenali malignity, niekedy fatálne. Približne polovica prípadov boli lymfómy. Ďalšie prípady predstavovali rôzne druhy rozličných malignít a patrili medzi ne zriedkavé malignity zvyčajne súvisiace s imunosupresiou. Riziko rozvoja malignít u detí a dospievajúcich liečených antagonistami TNF nemožno vylúčiť.

U pacientov liečených antagonistami TNF sa po uvedení lieku na trh zaznamenali prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu (hepatosplenic T-cell lymphoma - HSTCL). Tento zriedkavý typ T-bunkového lymfómu má veľmi agresívny priebeh ochorenia a zvyčajne je smrteľný. Väčšina hlásených prípadov s antagonistami TNF sa vyskytovala u dospievajúcich a mladých dospelých mužov s Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou. Takmer všetci títo pacienti užívali liečbu imunosupresívami azatioprinom a/alebo 6-merkaptopurínom súbežne s antagonistom TNF počas diagnózy alebo pred ňou. Riziko vývoja hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených Cimziou nemožno vylúčiť.

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)

V prieskumnej klinickej štúdií hodnotiacej používanie iného antagonistu TNF, infliximabu, bolo u pacientov so stredne závažnou až závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) liečených infliximabom hlásených viac malignít, najmä v pľúcach alebo v hlave a krku, v porovnaní s kontrolnými pacientmi. Všetci pacienti mali silné fajčenie v anamnéze. Preto pri používaní ktoréhokoľvek antagonistu TNF u pacientov so CHOCHP je potrebná opatrnosť, rovnako ako u pacientov so zvýšeným rizikom malignít z dôvodu silného fajčenia.

Kongestívne srdcové zlyhanie

Cimzia je kontraindikovaná v prípade stredne závažného alebo závažného srdcového zlyhania (pozri časť 4.3). V klinickej štúdií s iným antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho

srdcového zlyhania a zvýšená mortalita v dôsledku kongestívneho srdcového zlyhania. Rovnako boli prípady kongestívneho srdcového zlyhania hlásené aj u pacientov s reumatoidnou artritídou liečených Cimziou. U pacientov s miernym srdcovým zlyhaním (I/II trieda NYHA) sa má Cimzia používať opatrne. U pacientov, u ktorých sa objavia nové príznaky kongestívneho srdcového zlyhania alebo sa existujúce príznaky zhoršia, sa liečba Cimziou musí prerušiť.

Hematologické reakcie

Hlásenia o pancytopénii, vrátane aplastickej anémie, boli pri antagonistoch TNF zriedkavé. V súvislosti s Cimziou boli hlásené nežiaduce reakcie hematologického systému, vrátane medicínsky významnej cytopénie (napr. leukopénia, pancytopénia, trombocytopénia) (pozri časť 4.8). Je potrebné upozorniť všetkých pacientov, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich počas liečby Cimziou objavia prejavy a príznaky pripomínajúce krvnú dyskráziu alebo infekciu (napr. pretrvávajúca horúčka, podliatiny, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými významnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť prerušenie liečby Cimziou.

Neurologické udalosti

Používanie antagonistov TNF bolo v zriedkavých prípadoch spájané s novým nástupom alebo exacerbáciou klinických symptómov a/alebo rádiograficky potvrdeným demyelinizačným ochorením, vrátane sklerózy multiplex. U pacientov s preexistujúcim demyelinizačným ochorením alebo s jeho nedávnym nástupom je potrebné pred začatím liečby Cimziou starostlivo zvážiť prínosy a riziká liečby antagonistom TNF. U pacientov liečených Cimziou boli hlásené zriedkavé prípady neurologických porúch, vrátane záchvatovej poruchy, neuritídy a periférnej neuropatie.

Precitlivenosť

Po podaní Cimzie boli zriedkavo hlásené závažné reakcie z precitlivenosti. Niektoré z týchto reakcií sa vyskytli po prvom podaní Cimzie. Ak sa vyskytnú závažné reakcie, podávanie Cimzie sa má okamžite prerušiť a začať príslušná liečba.

Údaje o používaní Cimzie u pacientov, u ktorých sa vyskytla závažná reakcia precitlivenosti na iného antagonistu TNF sú obmedzené, u týchto pacientov je potrebná opatrnosť.

Citlivosť na latex

Ochranný kryt ihly, ktorý sa nachádza vo vnútri odnímateľného chrániča ihly naplneného pera Cimzia, obsahuje derivát latexu z prírodného kaučuku (pozri časť 6.5).

Kontakt s latexom z prírodného kaučuku môže vyvolať závažné alergické reakcie u jedincov citlivých na latex. Doposiaľ nebola zistená žiadna prítomnosť antigénneho latexového proteínu v odnímateľnom chrániči ihly naplneného pera Cimzia. Napriek tomu, potenciálne riziko reakcií z precitlivenosti nemôže byť úplne vylúčené u osôb citlivých na latex.

Imunosupresia

Pretože tumor nekrotizujúci faktor (TNF) sprostredkováva zápal a modifikuje bunkové imunitné odpovede, pre antagonisty TNF, vrátane Cimzie, existuje možnosť, že spôsobia imunosupresiu, pričom ovplyvnia ochranu hostiteľa proti infekciám a malignitám.

Autoimunita

Liečba Cimziou môže vyvolať tvorbu antinukleárných protilátok (ANP) a menej často môže viesť k vzniku syndrómu, ktorý je podobný lupusu (pozri časť 4.8). Vplyv dlhodobej liečby Cimziou na rozvoj autoimunitných ochorení nie je známy. Ak sa po liečbe Cimziou u pacienta objavia symptómy pripomínajúce syndróm podobný lupusu, liečba sa musí prerušiť. Cimzia sa neskúmala špeciálne v populácii pacientov s lupusom (pozri časť 4.8).

Vakcinácie

Pacienti liečení Cimziou môžu byť očkovaní, s výnimkou očkování živými vakcínami. Nie sú dostupné žiadne údaje o odpovedi na očkovanie živými vakcínami alebo na sekundárny prenos infekcie živými vakcínami u pacientov liečených Cimziou. Živé vakcíny sa nemajú podávať súbežne s Cimziou.

V placebom kontrolovanej klinickej štúdiu u pacientov s reumatoidnou artritídou sa pozorovala rovnaká protilátková odpoveď medzi liečebnými skupinami s Cimziou a s placebom pri podávaní pneumokokovej polysacharidovej vakcíny a chrípkovej vakcíny súbežne s Cimziou. Pacienti liečení Cimziou a súbežne metotrexátom mali nižšiu humorálnu odpoveď v porovnaní s pacientmi liečenými samotnou Cimziou. Klinický význam tohto nie je známy.

Súbežné používanie s inými biologickými látkami

Závažné infekcie a neutropénia boli hlásené v klinických štúdiách so súbežným používaním anakinry (antagonista interleukínu-1) alebo abataceptu (modulátor CD28) a iných antagonistov TNF, etanerceptu, ktoré však nepredstavovali žiadny ďalší prínos v porovnaní s liečbou samotným antagonistom TNF. Vzhľadom na povahu nežiaducich udalostí pozorovaných pri kombinácii iného antagonistu TNF s liečbou abataceptom alebo anakinrou môže kombinácia anakinry alebo abataceptu a iných antagonistov TNF viesť k podobným toxicitám. Preto sa používanie certolizumab pegolu v kombinácii s anakinrou alebo abataceptom neodporúča (pozri časť 4.5).

Chirurgický výkon

U pacientov liečených Cimziou existujú s chirurgickými výkonmi obmedzené skúsenosti týkajúce sa bezpečnosti. Ak je plánovaný chirurgický výkon, je potrebné vziať do úvahy 14-dňový polčas certolizumab pegolu. Pacienta, u ktorého je nutný chirurgický výkon počas liečby Cimziou, je potrebné starostlivo sledovať kvôli výskytu infekcie a vykonať vhodné opatrenia.

Vyšetrenie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT)

U pacientov liečených Cimziou bola pozorovaná interferencia s niektorými koagulačnými vyšetreniami. Cimzia môže spôsobiť falošne zvýšené výsledky vyšetrenia aPTT u pacientov bez koagulačných anomálií. Tento vplyv bol pozorovaný pri teste na lupus antikoagulans (PTT-LA) a štandardných automatizovaných testoch aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (STA-PTT - Standard Target Activated Partial Thromboplastin time) od firmy Diagnostica Stago a testoch "HemosIL APTT-SP liquid" a "HemosIL lyophilized silica" od firmy Instrumentation Laboratories. Rovnako môžu byť ovplyvnené aj iné aPTT vyšetrenia. Neexistuje dôkaz o tom, že liečba Cimziou má vplyv na koaguláciu *in vivo*. Po podaní Cimzie pacientom sa má interpretácii abnormálnych výsledkov koagulačných vyšetrení venovať zvýšená pozornosť. Nebola pozorovaná interferencia s vyšetrením trombínového času (TT) a protrombínového času (PT).

Starší pacienti

V klinických štúdiách bol u pacientov vo veku ≥ 65 rokov zjavne vyšší výskyt infekcií ako u mladších pacientov, hoci skúsenosti sú obmedzené. Opatrnosť je potrebná pri liečbe starších pacientov a mimoriadnu opatrnosť je potrebné venovať výskytu infekcií.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežná liečba s metotrexátom, kortikosteroidmi, nesteroidnými aniflogistikami (NSAID – nonsteroidal anti-inflammatory drugs) a analgetikami nepreukázala žiadny vplyv na farmakokinetiku certolizumab pegolu vychádzajúc z farmakokinetickej analýzy populácie.

Kombinácia certolizumab pegolu a anakinry alebo abataceptu sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie Cimzie s metotrexátom nemá žiadny významný vplyv na farmakokinetiku metotrexátu. Pri porovnaní jednotlivých štúdií sa farmakokinetika certolizumab pegolu javila ako porovnateľná s farmakokinetikou pozorovanou predtým u zdravých jedincov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku ^{4*}

^{4*} Všimnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

U žien vo fertílno m veku je potrebné zväžiť použitie primeranej antikoncepcie. U žien, ktoré plánujú otehotnieť, je potrebné zhodnotiť klinickú potrebu prebiehajúcej liečby Cimziou. Ak sa rozhodne o vylúčení Cimzie z tela pred počatím, je potrebné aby antikoncepcia pokračovala 5 mesiacov po poslednej dávke Cimzie (pozri časť 5.2).

Gravidita^{5*}

Údaje u ľudí

Veľké množstvo údajov (viac ako 1 500 gravidít vystavených Cimzii počas prvého trimestra) z prospektívne hlásených gravidít so známymi výsledkami gravidity nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu. Prebieha nepretržitý zber údajov s hlásením prípadov v oblasti farmakovigilancie a s registrom gravidít.

V registri gravidít (štúdia OTIS) bol podiel významných vrodených defektov u živo narodených detí 15/132 (11,4 %) u žien liečených Cimziou aspoň počas prvého trimestra a 8/126 (6,3 %) u žien s rovnakými indikovanými ochoreniami, ktoré neboli liečené Cimziou (relatívne riziko 1,85; 95 % IS 0,74 až 4,60). Podobná súvislosť sa pozorovala u žien liečených Cimziou v porovnaní so ženami bez ochorenia v súlade so schválenými indikáciami Cimzie (podiel 10/126 [7,9 %] a relatívne riziko 1,65; 95 % IS 0,75 až 3,64). Nebol identifikovaný žiadny vzor významných ani menej významných defektov. Nezistili sa žiadne zreteľné rozdiely medzi skupinou liečenou Cimziou a oboma porovnávacími skupinami, pokiaľ ide o spontánny potrat, závažné alebo oportúnne infekcie, hospitalizáciu a nežiaduce reakcie na vakcínu, u detí, ktoré boli sledované až do veku 5 rokov. V skupine s Cimziou neboli hlásené žiadne prípady narodenia mŕtveho plodu ani ukončenia gravidity, kým v skupine nevystavenej ochoreniu boli hlásené 2 prípady narodenia mŕtveho plodu a 3 ukončenia gravidity. Na interpretáciu údajov môžu mať vplyv metodické obmedzenia štúdie vrátane malej veľkosti vzorky a nerandomizovaného dizajnu.

V klinickej štúdiu u 21 žien, ktoré dostávali Cimziu počas gravidity, boli plazmatické koncentrácie certolizumabu pegolu v rozsahu koncentrácií pozorovanom u negravidných dospelých pacientok (pozri časť 5.2).

V klinickej štúdiu bolo 16 žien liečených certolizumabom pegolom (200 mg každé 2 týždne alebo 400 mg každé 4 týždne) počas gravidity. Plazmatické koncentrácie certolizumabu pegolu namerané u 14 dojčiat pri narodení boli pod hranicou kvantifikácie (*Below the Limit of Quantification* – BLQ) pri 13 vzorkách, jedna bola 0,042 µg/ml s plazmatickým pomerom dojča/matka pri narodení 0,09 %. Vo 4. týždni a v 8. týždni boli všetky koncentrácie u dojčiat BLQ. Klinický význam nízkych hladín certolizumabu pegolu pre dojčatá nie je známy. Odporúča sa počkať minimálne 5 mesiacov po podaní poslednej dávky Cimzie matke počas gravidity pred podaním živej alebo živej oslabenej vakcíny (napr. vakcína BCG), pokiaľ prínos vakcinácie zjavne neprevyšuje teoretické riziko podania živej alebo živej oslabenej vakcíny dojčatám.

Údaje u zvierat

Štúdie na zvieratách, v ktorých sa používal anti-rat TNFα hľadavcov, neodhalili žiadny dôkaz o poškodení fertility alebo poškodení plodu. Tieto informácie sú však nedostatočné čo sa týka reprodukčnej toxicity u ľudí (pozri časť 5.3). Z dôvodu jej inhibície TNFα by Cimzia podávaná počas gravidity mohla ovplyvňovať normálnu imunitnú odpoveď u novorodenca.

Predklinické štúdie naznačujú nízku alebo zanedbateľnú úroveň placentárneho transferu homológneho Fab-fragmentu certolizumabu pegolu (bez Fc oblasti) (pozri časť 5.3).

Cimzia sa má používať počas gravidity len v prípade, že je to klinicky potrebné. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

^{5*} Všímnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Dojčenie

Cimzia sa môže používať počas dojčenia.

V klinickej štúdií bol u 17 dojčiacich žien liečených Cimziou pozorovaný minimálny transfer certolizumab pegolu z plazmy do materského mlieka. Percentuálny podiel materskej dávky certolizumab pegolu, ktorá prechádza na dojča počas 24 hodín, bol odhadnutý na 0,04 % až 0,30 %. Okrem toho, keďže certolizumab pegol je proteín, ktorý sa po perorálnom podaní rozkladá v gastrointestinálnom trakte, predpokladá sa, že absolútna biologická dostupnosť bude u dojčeného dieťaťa veľmi nízka.

Fertilita

Boli pozorované účinky na mieru motility spermií a tendencia zníženého počtu spermií u samcov hlodavcov, ktoré však nemali dopad na ich fertilitu (pozri časť 5.3).

V klinickej štúdií na zhodnotenie účinku certolizumab pegolu na parametre kvality semena bolo 20 zdravých mužov randomizovaných na aplikáciu jednorazovej subkutánnej dávky 400 mg certolizumab pegolu alebo placebo. Počas 14-týždňového sledovania sa nepozorovali žiadne účinky liečby certolizumab pegolom na parametre kvality semena v porovnaní s placebom.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Cimzia môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Cimzie sa môže objaviť závrat (vrátane vertiga, poruchy videnia a vyčerpanosti) (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Reumatoidná artritída

Cimzia bola skúmaná u 4 049 pacientov s reumatoidnou artritídou v kontrolovaných a nezaslepených štúdiách po dobu až 92 mesiacov.

V placebom kontrolovaných štúdiách mali pacienti používajúci Cimziu približne 4-krát dlhšie trvanie expozície v porovnaní s pacientmi v placebovej skupine. Tento rozdiel v expozícii je predovšetkým spôsobený tým, že u pacientov užívajúcich placebo bola vyššia pravdepodobnosť skorého prerušenia štúdie. Okrem toho, v štúdiách RA-I a RA-II bolo prerušenie štúdie povinné pre pacientov bez odpovede v 16. týždni, z ktorých väčšina užívala placebo.

Počas kontrolovaných štúdií bol podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu z dôvodu nežiaducich udalostí, 4,4 % u pacientov liečených Cimziou a 2,7 % u pacientov liečených placebom.

Najčastejšie nežiaduce reakcie patrili do triedy orgánových systémov Infekcie a nákazy, hlásené u 14,4 % pacientov liečených Cimziou a 8,0 % pacientov liečených placebom, do triedy Celkové poruchy a reakcie v mieste podania, hlásené u 8,8 % pacientov liečených Cimziou a 7,4 % pacientov liečených placebom a do triedy Poruchy kože a podkožného tkaniva, hlásené u 7,0 % pacientov liečených Cimziou a u 2,4 % pacientov liečených placebom.

Axiálna spondylartritída

Cimzia sa najprv skúmala u 325 pacientov s aktívnou axiálnou spondylartritídou (vrátane ankylozujúcej spondylitídy a axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu) v AS001 klinickej štúdií počas až 4 rokov, ktorá zahŕňala 24 týždňov trvajúcu placebom kontrolovanú fázu, po ktorej nasledovala 24 týždňov trvajúca zaslepená fáza a 156 týždňov trvajúca otvorená fáza. Cimzia sa potom skúmala u 317 pacientov s axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu v placebom kontrolovannej štúdií počas 52 týždňov (AS0006). Cimzia sa takisto skúmala u pacientov s axiálnou spondylartritídou (vrátane ankylozujúcej spondylitídy a axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu) v klinickej štúdií trvajúcej najviac 96 týždňov, ktorá zahŕňala 48-týždňovú, nezaslepenú úvodnú fázu „run-in“ (N = 736), po ktorej nasledovala 48-týždňová placebom kontrolovaná fáza (N =

313) u pacientov s pretrvávajúcou remisiou (C-OPTIMISE). Cimzia sa takisto skúmala v 96-týždňovej otvorenej štúdií u 89 pacientov s axiálnou spondylartritídou so zdokumentovanými prepuknutiami anteriórnej uveitídy v anamnéze. Vo všetkých 4 štúdiách sa bezpečnostný profil u týchto pacientov zhodoval s bezpečnostným profilom u reumatoidnej artritídy a s predchádzajúcimi skúsenosťami s Cimziou.

Psoriatická artritída

Cimzia sa skúmala u 409 pacientov s psoriatickou artritídou v PsA001 klinickej štúdií počas až 4 rokov, ktorá zahŕňala 24 týždňov trvajúcu placebom kontrolovanú fázu, po ktorej nasledovala 24 týždňov trvajúca zaslepená fáza a 168 týždňov trvajúca otvorená fáza. Bezpečnostný profil u pacientov s psoriatickou artritídou liečených Cimziou bol zhodný s bezpečnostným profilom pri reumatoidnej artritíde a s predchádzajúcimi skúsenosťami s Cimziou.

Ložisková psoriáza

Cimzia sa skúmala u 1 112 pacientov s psoriázou v kontrolovaných a nezaslepených klinických skúšaní po dobu najviac 3 rokov. V rámci programu III. fázy po počiatčom a udržiavacom období nasledovalo 96-týždňové obdobie nezaslepenej liečby (pozri časť 5.1). Profil dlhodobej bezpečnosti 400 mg dávky Cimzie podávanej každé 2 týždne a 200 mg dávky Cimzie podávanej každé 2 týždne bol celkovo podobný a zodpovedal predchádzajúcim skúsenostiam s Cimziou.

Počas kontrolovaných klinických skúšaní bol po 16. týždni podiel pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami 3,5 % pri Cimzii a 3,7 % pri placebe.

Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu z dôvodu nežiaducich udalostí v kontrolovaných klinických skúšaní, bol 1,5 % u pacientov liečených Cimziou a 1,4 % u pacientov liečených placebom.

Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené po 16. týždni patrili do triedy orgánových systémov Infekcie a nákazy, hlásené u 6,1 % pacientov liečených Cimziou a u 7 % pacientov liečených placebom, do triedy Celkové poruchy a reakcie v mieste podania, hlásené u 4,1 % pacientov liečených Cimziou a u 2,3 % pacientov liečených placebom, a do triedy Poruchy kože a podkožného tkaniva, hlásené u 3,5 % pacientov liečených Cimziou a u 2,8 % pacientov liečených placebom.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie vychádzajúce primárne z reakcií v placebom kontrolovaných klinických skúšaní a z prípadov po uvedení lieku na trh s minimálne možnou súvislosťou s Cimziou sú uvedené v tabuľke 1 nižšie podľa frekvencie a triedy orgánových systémov. Frekvencie kategórií sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Časté	bakteriálne infekcie (vrátane abscesu), vírusové infekcie (vrátane herpesu zoster, papilomavírusu, chrípky)
	Menej časté	sepsa (vrátane multiorgánového zlyhania, septického šoku), tuberkulóza (vrátane miliárneho, diseminovaného a extrapulmonálneho ochorenia), mykotické infekcie (vrátane oportúnnych)
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Menej časté	malignity krvi a lymfatického systému (vrátane lymfómu a leukémie), tumory solídnych orgánov, nemelanómové karcinómy kože, prekancerózne lézie (vrátane orálnej leukoplakie, névu z melanocytov), benígne tumory a cysty (vrátane papilómu kože)
	Zriedkavé	gastrointestinálne tumory, melanóm

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
	Neznáme	karcinóm z Merkelových buniek*, Kaposiho sarkóm
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	eozinofilné poruchy, leukopénia (vrátane neutropénie, lymfopénie)
	Menej časté	anémia, lymfadenopatia, trombocytopénia, trombocytóza
	Zriedkavé	pancytopénia, splenomegália, erytrocytóza, abnormálna morfológia bielych krviniek
Poruchy imunitného systému	Menej časté	vaskulitídy, lupus erythematosus, precitlivenosť na lieky (vrátane anafylaktického šoku), alergické poruchy, pozitívne autoprotilátky
	Zriedkavé	angioneurotický edém, sarkoidóza, sérová choroba, panikulitída (vrátane nodózneho erytému), zhoršenie príznakov dermatomyozitídy**
Poruchy endokrinného systému	Zriedkavé	poruchy štítnej žľazy
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	nerovnováha elektrolytov, dyslipidémia, poruchy chuti do jedla, zmeny telesnej hmotnosti
	Zriedkavé	hemosideróza
Psychické poruchy	Menej časté	úzkosť a poruchy nálady (vrátane súvisiacich symptómov)
	Zriedkavé	pokus o samovraždu, delírium, duševná porucha
Poruchy nervového systému	Časté	bolesti hlavy (vrátane migrény), zmyslové anomálie
	Menej časté	periférne neuropatie, závrat, tremor
	Zriedkavé	záchvat, zápal kraniálneho nervu, porucha koordinácie alebo rovnováhy
	Neznáme	skleróza multiplex*, Guillainov-Barrého syndróm*
Poruchy oka	Menej časté	porucha zraku (vrátane zhoršeného videnia), zápal oka a očného viečka, porucha slzenia
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	tinnitus, vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	kardiomyopatie (vrátane srdcového zlyhania), ischemické koronárne arteriálne poruchy, arytmie (vrátane atriálnej fibrilácie), palpitácie
	Zriedkavé	perikarditída, atrioventrikulárna blokáda
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia
	Menej časté	hemorágia alebo krvácanie (na ktoromkoľvek mieste), hyperkoagulácia (vrátane tromboflebitídy, pľúcnej embólie), synkopa, edém (vrátane periférneho, faciálneho), ekchymózy (vrátane hematómu, petechií)
	Zriedkavé	cerebrovaskulárna príhoda, arterioskleróza, Raynaudov fenomén, livedo reticularis, telangiektázia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	astma a s ňou súvisiace symptómy, pleurálny výpotok a symptómy, kongescia a zápal respiračného traktu, kašeľ
	Zriedkavé	intersticiálna pľúcna choroba, pneumonitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Nevoľnosť
	Menej časté	ascites, gastrointestinálna ulcerácia a perforácia, zápal gastrointestinálneho traktu (na ktoromkoľvek mieste), stomatitída, dyspepsia, abdominálna distenzia, orofaryngeálna suchosť
	Zriedkavé	odynofágia, hypermotilita
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	hepatitída (vrátane zvýšenej hladiny pečeňových enzýmov)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
	Menej časté	hepatopatia (vrátane cirhózy), cholestáza, zvýšená hladina bilirubínu v krvi
	Zriedkavé	Cholelitiáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka
	Menej časté	alopécia, nový nástup alebo zhoršenie psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulózne psoriázy) a s ňou súvisiace ochorenia, dermatitída a ekzém, porucha potnej žľazy, kožný vred, fotosenzitivita, akné, zmeny sfarbenia kože, suchá koža, poruchy nechtov a nechtového lôžka
	Zriedkavé	exfoliácia a deskvamácia kože, bulózne ochorenia, porucha štruktúry vlasov, Stevens-Johnsonov syndróm**, multiformný erytém**, lichenoidné reakcie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	svalové poruchy, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	porucha funkcie obličiek, krv v moči, symptómy močového mechúra a močovej rúry
	Zriedkavé	nefropatia (vrátane nefritídy)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	poruchy menštruačného cyklu a krvácania maternice (vrátane amenorey), poruchy prsníkov
	Zriedkavé	sexuálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	pyrexia, bolesť (na ktoromkoľvek mieste), asténia, pruritus (na ktoromkoľvek mieste), reakcie v mieste vpichu
	Menej časté	zimnica, ochorenie podobné chrípke, zmena vnímania teploty, nočné potenie, návaly tepla
	Zriedkavé	fistula (na akomkoľvek mieste)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, predĺženie času koagulácie
	Zriedkavé	zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	kožné poranenia, zhoršené hojenie

*Tieto udalosti sa týkali triedy antagonistov TNF, ale výskyt v súvislosti s certolizumab pegolom nie je známy.

**Tieto udalosti sa týkali triedy antagonistov TNF.

V iných indikáciách boli v súvislosti s Cimziou pozorované menej často ďalšie nasledujúce nežiaduce reakcie: gastrointestinálna stenóza a obštrukcie, zhoršenie celkového zdravotného stavu, spontánny potrat a azoospermia.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou bola miera incidencie nových prípadov infekcií u všetkých pacientov liečených Cimziou 1,03 na pacientorok a u pacientov liečených placebom 0,92 na pacientorok. Z infekcií boli zastúpené predovšetkým infekcie horných dýchacích ciest, infekcie močového traktu a infekcie dolných dýchacích ciest a herpetické vírusové infekcie (pozri časti 4.3 a 4.4).

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách zameraných na reumatoidnú artritídu bolo v skupinách liečených Cimziou (0,07 na pacientorok; pri všetkých dávkach) viac nových prípadov závažnej infekcie v porovnaní s placebom (0,02 na pacientorok). Medzi najčastejšie závažné infekcie patrili pneumónia, tuberkulózne infekcie. Medzi závažné infekcie patrili aj invazívne oportúnne

infekcie (napr. pneumocystóza, mykotická ezofagitída, nokardióza a diseminovaný herpes zoster). Neexistuje dôkaz o zvýšenom riziku infekcií pri nepretržitej expozícii v priebehu času (pozri časť 4.4). V placebom kontrolovaných klinických skúšaní zameraných na psoriázu bola miera incidencie nových prípadov infekcií u všetkých pacientov liečených Cimziou 1,37 na pacientorok a u pacientov liečených placebom 1,59 na pacientorok. Z infekcií boli zastúpené predovšetkým infekcie horných dýchacích ciest a vírusové infekcie (vrátane herpetických infekcií). Incidencia závažných infekcií u pacientov liečených Cimziou bola 0,02 na pacientorok. U pacientov liečených placebom neboli hlásené žiadne závažné infekcie. Nie sú žiadne dôkazy o zvýšenom riziku infekcií pri nepretržitej expozícii v priebehu času.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

S výnimkou nemelanómových nádorov kože bolo pozorovaných 121 malignít vrátane 5 prípadov lymfómu v klinických RA štúdiách s Cimziou, v ktorých bolo liečených celkovo 4 049 pacientov, čo predstavuje 9 277 pacientorokov. V klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou sa v súvislosti s Cimziou vyskytovali prípady lymfómu v rozsahu incidencie 0,05 na 100 pacientorokov a melanómu v rozsahu incidencie 0,08 na 100 pacientorokov (pozri časť 4.4). V klinickej štúdii fázy III s psoriatickou artritídou sa pozoroval aj jeden prípad lymfómu.

S výnimkou nemelanómových nádorov kože bolo pozorovaných 11 malignít vrátane 1 prípadu lymfómu v klinických skúšaní zameraných na Cimziu pri psoriáze, v ktorých bolo liečených celkovo 1 112 pacientov, čo predstavuje 2 300 pacientorokov.

Autoimunita

Z pacientov, ktorí boli na začiatku ANP negatívni, malo v pivotných štúdiách zameraných na reumatoidnú artritídu pozitívne ANP titre 16,7 % pacientov liečených Cimziou v porovnaní s 12,0 % pacientov v placebovej skupine. V rámci pacientov, ktorí mali na začiatku negatívne protilátky anti-dsDNA, u 2,2 % pacientov liečených Cimziou sa vyskytli pozitívne titre protilátok anti-dsDNA v porovnaní s 1,0 % pacientov v placebovej skupine. V oboch placebom kontrolovaných a nezaslepených následných klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou boli menej často hlásené prípady syndrómu podobného lupusu. Zriedkavo boli hlásené iné imunologicky sprostredkované ochorenia; príčinná súvislosť s Cimziou nie je známa. Vplyv dlhodobej liečby Cimziou na vývoj autoimunitných ochorení nie je známy.

Reakcie v mieste podania injekcie

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou sa reakcie v mieste podania injekcie vyskytovali u 5,8 % pacientov liečených Cimziou, ako je erytém, svrbenie, hematóm, bolesť, opuch alebo podliatina, v porovnaní s 4,8 % pacientov liečených placebom. Bolesť v mieste podania injekcie sa pozorovala u 1,5 % pacientov liečených Cimziou, pričom ani v jeden prípad nemal za následok prerušenie liečby.

Zvýšenie kreatínfosfokinázy

Frekvencia zvýšenia kreatínfosfokinázy (CPK) bola celkovo vyššia u pacientov s axSpA v porovnaní s RA populáciou. Frekvencia bola zvýšená u pacientov liečených placebom (2,8 % oproti 0,4 % v populácii s axSpA a RA, v uvedenom poradí), aj u pacientov liečených Cimziou (4,7 % oproti 0,8 % v populácii s axSpA a RA, v uvedenom poradí). Zvýšenie CPK v štúdii axSpA bolo väčšinou mierne až stredne závažné, prechodnej povahy a neznámeho klinického významu, pričom ani v jednom prípade toto zvýšenie nevedlo k vysadeniu liečby.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

Počas klinických štúdií sa nepozorovala žiadna toxicita limitujúca dávku. Podávané boli viacnásobné dávky až do 800 mg subkutánne a 20 mg/kg intravenózne. V prípade predávkovania sa odporúča u pacientov starostlivé sledovanie akýchkoľvek nežiaducich reakcií alebo účinku a okamžité začatie vhodnej symptomatickej liečby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory tumor nekrotizujúceho alfa faktora (TNF α), ATC kód: L04AB05

Mechanizmus účinku

Cimzia má vysokú afinitu k ľudskému TNF α a viaže sa s disociačnou konštantou (KD) 90 pM. TNF α je kľúčovým prozápalovým cytokínom s najdôležitejšou úlohou pri zápalových procesoch. Cimzia selektívne neutralizuje TNF α (IC₉₀ 4 ng/ml pre inhibíciu ľudského TNF α v *in vitro* hodnotení L929 fibrosarkómovej cytotoxicity u myši), ale neneutralizuje lymfotoxín α (TNF β).

Ukázalo sa, že Cimzia neutralizuje rozpustný ľudský TNF α spojený s membránami, spôsobom závislým od dávky. Inkubácia monocytov s Cimziou viedla k inhibícii lipopolysacharidmi (LPS) indukovanej produkcie TNF α a IL1 β v ľudských monocytoch, ktorá bola závislá od dávky.

Cimzia neobsahuje oblasť fragmentu schopného kryštalizácie (Fc), ktorá je zvyčajne súčasťou kompletnej protilátky a preto neviaže komplement ani nevyvoláva od protilátky závislú bunkami sprostredkovanú cytotoxicitu *in vitro*. Neindukuje apoptózu *in vitro* v ľudských monocytoch ani lymfocytoch pochádzajúcich z periférnej krvi, ani degranuláciu neutrofilov.

Klinická účinnosť

Reumatoidná artritída

Účinnosť a bezpečnosť Cimzie boli hodnotené v 2 randomizovaných, placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách u pacientov vo veku ≥ 18 rokov s aktívnou reumatoidnou artritídou diagnostikovanou podľa ACR (American College of Rheumatology) kritérií, RA-I (RAPID 1) a RA-II (RAPID 2). Každý pacient mal 9 alebo viac opuchnutých a citlivých kĺbov a trpel aktívnou RA minimálne 6 mesiacov pred začiatkom štúdie. V oboch štúdiách bola Cimzia podávaná subkutánne v kombinácii s perorálnym MTX počas minimálne 6 mesiacov v stabilných dávkach minimálne 10 mg týždenne po dobu 2 mesiacov. S používaním Cimzie v kombinácii s DMARD okrem MTX nie sú žiadne skúsenosti.

Účinnosť a bezpečnosť Cimzie boli hodnotené u dospelých pacientov doteraz neliečených liekmi zo skupiny DMARD (tzv. DMARD-naivní pacienti) s aktívnou reumatoidnou artritídou v randomizovanej, placebom kontrolovanej, dvojito zaslepenej klinickej štúdií (C-EARLY). V štúdií C-EARLY boli pacienti vo veku ≥ 18 rokov, ktorí mali ≥ 4 opuchnuté a bolestivé kĺby a diagnóza stredne závažnej až závažnej progresívnej reumatoidnej artritídy u nich musela byť stanovená v priebehu 1 roka (podľa definície klasifikačných kritérií ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) z roku 2010). Priemerný čas od diagnózy bol u pacientov vo východiskovom bode 2,9 mesiaca a neboli doteraz liečení pomocou DMARD (vrátane MTX). V ramene s Cimziou a v ramene s placebom bola liečba MTX začatá od 0. týždňa (10 mg/týždeň), dávka bola titrovaná až

do maximálne tolerovanej dávky v 8. týždni (povolených min. 15 mg/týždeň, max. 25 mg/týždeň) a udržiavaná v priebehu štúdie (priemerná dávka MTX po 8. týždni bola pre placebo 22,3 mg/týždeň, pre Cimziu 21,1 mg/týždeň).

Tabuľka 2 Popis klinickej štúdie

Číslo štúdie	Počty pacientov	Aktívna schéma dávkovania	Ciele štúdie
RA-I (52 týždňov)	982	400 mg (v 0.,2.,4. týždni) s MTX 200 mg alebo 400 mg každé 2 týždne s MTX	Vyhodnotenie liečby prejavov a príznakov a inhibície štrukturálneho poškodenia. Súbežne primárne koncové ukazovatele: ACR 20 v 24. týždni a zmena z východiskovej hodnoty mTSS v 52. týždni
RA-II (24 týždňov)	619	400 mg (v 0.,2.,4. týždni) s MTX 200 mg alebo 400 mg každé 2 týždne s MTX	Vyhodnotenie liečby prejavov a príznakov a inhibície štrukturálneho poškodenia. Primárny výsledný ukazovateľ: ACR 20 v 24. týždni.
C-EARLY (do 52. týždňa)	879	400 mg (v 0., 2., 4. týždni) 200 mg každé 2 týždne s MTX	Vyhodnotenie liečby prejavov a príznakov a inhibície štrukturálneho poškodenia u DMARD-naivných pacientov. Primárny výsledný ukazovateľ: podiel subjektov s pretrvávajúcou remisiou* v 52. týždni

mTSS: modifikované TSS (Total Sharp Score)

*Pretrvávajúca remisia v 52. týždni je definovaná ako DAS28[ESR] < 2,6 v 40. týždni aj v 52. týždni.

Prejavy a príznaky

Výsledky klinických štúdií RA-I a RA-II sú uvedené v tabuľke 3. V oboch klinických štúdiách sa v porovnaní s placebom dosiahli štatisticky významne vyššie odpovede ACR 20 od 1. týždňa a ACR 50 od 2. týždňa. Odpovede pretrvávali až do 52. týždňa (RA-I) a 24. týždňa (RA-II). Zo 783 pacientov, ktorí boli na začiatku randomizovaní k aktívnej liečbe v RA-I, 508 ukončilo 52-týždňovú placebo kontrolovanú liečbu a zúčastnilo sa nezaslepeného predĺženia štúdie. Z nich 427 pacientov ukončilo 2-ročnú nezaslepenú následnú štúdiu a tak mali celkovú expozíciu Cimzii spolu 148 týždňov. Pozorovaná miera odpovede ACR 20 v tomto časovom bode bola 91 %. Zníženie (RA-I) z východiskovej hodnoty DAS28 (ESR) bolo tiež v porovnaní s placebom významne vyššie ($p < 0,001$) v 52. týždni (RA-I) a 24. týždni (RA-II) a pretrvávalo počas 2 rokov v nezaslepenej predĺženej štúdiu RA-I.

Tabuľka 3 ACR odpoveď v klinických štúdiách RA-I a RA-II

Odpoveď	Štúdia RA-I Kombinácia s metotrexátom (24 a 52 týždňov)		Štúdia RA-II Kombinácia s metotrexátom (24 týždňov)	
	Placebo + MTX N = 199	Cimzia 200 mg + MTX každé 2 týždne N = 393	Placebo + MTX N = 127	Cimzia 200 mg + MTX každé 2 týždne N = 246
ACR 20				
24. týždeň	14 %	59 %**	9 %	57 %**
52. týždeň	13 %	53 %**	N/A	N/A
ACR 50				
24. týždeň	8 %	37 %**	3 %	33 %**
52. týždeň	8 %	38 %**	N/A	N/A
ACR 70				
24. týždeň	3 %	21 %**	1 %	16 %*
52. týždeň	4 %	21 %**	N/A	N/A

Hlavná klinická odpoveď ^a .	1 %	13 %**		
--	-----	--------	--	--

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

^a. Hlavná klinická odpoveď je definovaná ako dosiahnutie odpovede ACR 70 pri každom hodnotení počas nepretržitého 6-mesačného obdobia.

p-hodnoty Waldovho testu sú uvedené na porovnanie terapií použitím logistickej regresie s faktormi pre liečbu a oblasť.

Percentuálna odpoveď založená na počte pacientov, ktorí prispeli údajmi (n) pre tento koncový a časový ukazovateľ, ktorý sa môže odlišovať od N.

Štúdia C-EARLY splnila svoje primárne a kľúčové sekundárne výsledné ukazovatele. Kľúčové výsledky zo štúdie sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4 Štúdia C-EARLY: percento pacientov s trvajúcou remisiou a trvajúcou nízkou aktivitou ochorenia v 52. týždni

Odpoveď	Placebo + MTX N= 213	Cimzia 200 mg + MTX N= 655
Pretrvávajúca remisia* (DAS28(ESR) <2,6 v 40. týždni aj 52. týždni)	15,0 %	28,9%**
Pretrvávajúca nízka aktivita ochorenia (DAS28(ESR) ≤3,2 v 40. týždni aj v 52. týždni)	28,6 %	43,8%**

*Primárny výsledný ukazovateľ štúdie C-EARLY (do 52. týždňa)

Zostava úplnej analýzy, prirátanie nonrespondérov pre chýbajúce hodnoty.

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

p-hodnota bola odhadnutá z logistického regresného modelu s faktormi pre liečbu, miesto a dobu od diagnózy RA vo východiskovom stave (≤4 mesiace vs >4 mesiace)

U pacientov v skupine Cimzia+MTX došlo k výraznejšej redukcii od východiskového stavu v DAS 28 (ESR) v porovnaní so skupinou placebo+MTX, ktorá bola pozorovaná už od 2. týždňa a pokračovala do 52. týždňa ($p < 0,001$ pri každej kontrole). Hodnotenia remisie (DAS 28 (ESR) <2,6), stavu nízkej aktivity ochorenia (DAS 28 (ESR) ≤3,2) a ACR 50 a ACR 70 podľa kontrol ukázali, že liečba Cimzia+MTX viedla k rýchlejšej a výraznejšej odpovedi ako liečba PBO+MTX. Tieto výsledky u DMARD-naivných subjektov pretrvávali počas 52 týždňov liečby.

Rádiografická odpoveď

V RA-I bolo štruktúrálné poškodenie kĺbu hodnotené rádiograficky v 52. týždni a vyjadrené ako zmena mTSS a jeho zložiek, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny (JSN – joint space narrowing score) v porovnaní s východiskovými hodnotami. Pacienti liečení Cimziou preukázali významne menšiu rádiografickú progresiu ako pacienti užívajúci placebo v 24. týždni a 52. týždni (pozri tabuľku 5). V placebovej skupine v 52. týždni bolo 52 % pacientov bez rádiografickej progresie (mTSS ≤ 0,0) v porovnaní so 69 % v skupine liečenej Cimziou v dávke 200 mg.

Tabuľka 5 Zmeny v priebehu 12 mesiacov v RA-I

	Placebo + MTX N = 199 Stredná hodnota (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 393 Stredná hodnota (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Stredná hodnota rozdielu
mTSS			
52. týždeň	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Skóre erózie			
52. týždeň	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
JSN skóre			
52. týždeň	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-hodnoty v prípade obidvoch – mTSS aj skóre erózie – boli < 0,001 a v prípade JSN skóre boli ≤ 0,01. ANCOVA zodpovedala hodnotenej zmene od východiskovej hodnoty pre každé meranie s oblasťou a liečbou ako faktormi a východiskovým hodnotením ako kovariátom.

Zo 783 pacientov, ktorí boli na začiatku randomizovaní k aktívnej liečbe v RA-I, 508 ukončilo 52-týždňovú placebo kontrolovanú liečbu a zúčastnilo sa nezaslepeného predĺženia štúdie. V podskupine 449 pacientov, ktorí ukončili minimálne 2-ročnú liečbu Cimziou (RA-I a nezaslepená predĺžená štúdia), sa preukázala pretrvávajúca inhibícia progresie štruktúrného poškodenia s hodnotiteľnými údajmi v časovom bode 2 roky.

V štúdií C-EARLY viedla Cimzia+MTX k inhibícii rádiografickej progresie v porovnaní s placebo+MTX v 52. týždni (pozri tabuľku 6). V skupine placebo+MTX u 49,7 % pacientov nedošlo k žiadnej rádiografickej progresii (zmena mTSS $\leq 0,5$) v 52. týždni, v porovnaní s 70,3 % v skupine Cimzia+MTX ($p < 0,001$).

Tabuľka 6 Rádiografické zmeny v 52. týždni v štúdií C-EARLY

	Placebo + MTX N= 163 Priemer (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Priemer (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Rozdiel*
mTSS týždeň 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Skóre erózie týždeň 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
Skóre JSN týždeň 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Rádiografická zostava s lineárnou extrapoláciou.

* Hodges-Lehmannov bodový odhad posunu a 95 % asymptotický (Moses) interval spoľahlivosti.

**Cimzia+MTX vs. placebo+MTX $p < 0,001$. p-hodnota bola odhadnutá z ANCOVA modelu hodnotenia liečby, oblasti a času od diagnózy RA vo východiskovom stave (≤ 4 mesiace vs > 4 mesiace) ako faktory a hodnoty vo východiskovom stave ako kovariancia.

Odpoveď fyzickej funkcie a následky týkajúce sa zdravia

U pacientov liečených Cimziou v RA-I a RA-II bolo už od 1. týždňa až do konca štúdií, v porovnaní s placebo, hlásené významné zlepšenie fyzickej funkcie hodnotenej podľa dotazníka HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) a únavy (vyčerpanosti) hlásenej podľa škály FAS (Fatigue Assessment Scale). V obidvoch klinických štúdiách hlásili pacienti liečení Cimziou významne väčšie zlepšenia v SF-36 súhrnov fyzickej a duševnej zložky (Physical and Mental Component Summaries) a v skóre všetkých domén. Zlepšenia fyzickej funkcie a HRQoL pretrvávali v priebehu 2 rokov v nezaslepenej predĺženej štúdií RA-I. Pacienti liečení Cimziou hlásili, v porovnaní s placebo, štatisticky významné zlepšenia v prieskume produktivity práce (Work Productivity Survey).

V štúdií C-EARLY pacienti liečení kombináciou Cimzia+MTX hlásili významné zlepšenie bolesti v 52. týždni v porovnaní s kombináciou placebo+MTX, hodnotenej pomocou Hodnotenia artritckej bolesti pacientom (Patient Assessment of Arthritis Pain = PAAP) - 48,5 vs - 44,0 (priemer najmenších štvorcov) ($p < 0,05$).

Klinická štúdia DoseFlex

Účinnosť a bezpečnosť 2 dávkovacích režimov Cimzie (200 mg každé 2 týždne a 400 mg každé 4 týždne) oproti placebo sa hodnotili v 18-týždňovej, nezaslepenej, predrandomizačnej a 16-týždňovej randomizovanej, dvojito-zaslepenej, placebo kontrolovanej klinickej štúdií u dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou diagnostikovanou podľa ACR kritérií, ktorí nemali dostatočnú odpoveď na MTX.

Pacienti dostávali nárazové dávky 400 mg Cimzie v 0., 2. a 4. týždni, po ktorých nasledovala dávka 200 mg Cimzie každé 2 týždne počas začiatočného nezaslepeného obdobia. Respondéri (ACR 20 dosiahnuté) v 16. týždni boli randomizovaní v 18. týždni na Cimziu v dávke 200 mg každé 2 týždne, Cimziu v dávke 400 mg každé 4 týždne alebo placebo v kombinácii s MTX počas ďalších 16 týždňov (celková dĺžka štúdie: 34 týždňov). Tieto 3 skupiny boli dobre vyvážené čo sa týka klinickej odpovede po aktívnej vstupnej fáze (ACR 20: 83-84 % v 18. týždni).

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bola miera ACR 20 respondérov v 34. týždni. Výsledky v 34. týždni sú uvedené v tabuľke 7. Obidva dávkovacie režimy Cimzie preukázali pretrvávajúcu klinickú odpoveď a boli štatisticky významné v porovnaní s placebom v 34. týždni. Koncový ukazovateľ ACR 20 sa dosiahol pre oba režimy Cimzie, 200 mg každé 2 týždne a 400 mg každé 4 týždne.

Tabuľka 7 ACR odpoveď v klinickej štúdií DoseFlex v 34. týždni

Liečebný režim v 0. až 16. týždni	Cimzia 400 mg + MTX v 0., 2. a 4. týždni, po ktorých nasledovala Cimzia v dávke 200 mg + MTX každé 2 týždne		
Randomizovaný, dvojito-zaslepený liečebný režim v 18. až 34. týždni	Placebo + MTX N=69	Cimzia 200 mg + MTX každé 2 týždne N=70	Cimzia 400 mg + MTX každé 4 týždne N=69
ACR 20 p-hodnota*	45 % N/A	67 % 0,009	65 % 0,017
ACR 50 p-hodnota*	30 % N/A	50 % 0,020	52 % 0,010
ACR 70 p-hodnota*	16 % N/A	30 % 0,052	38 % 0,005

N/A: neaplikovateľné

* p-hodnoty Waldovho testu pre porovnania Cimzie v dávke 200 mg oproti placebo a Cimzie v dávke 400 mg oproti placebo sú odhadované na základe logistickej regresie s faktormi pre liečbu.

Axiálna spondylartritída (subpopulácie s axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu a s ankylozujúcou spondylitídou)

AS001

Účinnosť a bezpečnosť Cimzie boli hodnotené v jednej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií (AS001) u 325 pacientov vo veku ≥ 18 rokov s aktívnou axiálnou spondylartritídou s nástupom v dospelosti trvajúcou najmenej 3 mesiace definovanou klasifikačnými kritériami spoločnosti ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society). Celková populácia s axiálnou spondylartritídou zahŕňala subpopulácie s rádiografickým dôkazom ankylozujúcej spondylitídy (AS) (známej aj ako rádiograficky potvrdená axiálna spondylartritída) a bez neho (axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu; [nr-axSpA]). Pacienti mali aktívne ochorenie definované indexom aktivity ochorenia ankylozujúcej spondylitídy (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI) ≥ 4 , bolesť chrbtice ≥ 4 na číselnej stupnici NRS (Numerical Rating Scale) s rozsahom 0 až 10 a zvýšené CRP alebo súčasný dôkaz sakroilitídy pri vyšetrení magnetickou rezonanciou (MR). Pacienti museli mať prejavy neznášanlivosti alebo museli mať nedostatočnú odpoveď aspoň na jedno NSA. Celkovo 16 % pacientov malo v anamnéze liečbu antagonistom TBF. Pacienti boli liečení nárazovou dávkou Cimzie 400 mg v 0., 2. a 4. týždni (u oboch liečebných skupín) alebo placebom, po ktorom nasledovala dávka Cimzie buď 200 mg každé 2 týždne alebo 400 mg každé 4 týždne alebo placebo. 87,7 % pacientov dostávalo súčasne NSA. Primárnym výsledným ukazovateľom účinnosti bola miera odpovede ASAS20 v 12. týždni. Po 24 týždňovej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej fáze štúdie nasledovala 24 týždňová zaslepená fáza a 156 týždňová otvorená fáza. Maximálna dĺžka trvania štúdie bola 204 týždňov. Všetci pacienti dostávali Cimziu ako v zaslepenej fáze, tak aj v následnej otvorenej fáze. Celkom 199 účastníkov klinického skúšania (61,2 % z randomizovaných účastníkov) ukončilo štúdiu do týždňa 204.

Kľúčové výsledky účinnosti

V klinickej štúdií AS001 dosiahlo ASAS20 odpoveď v 12. týždni 58 % pacientov liečených Cimziou v dávke 200 mg každé 2 týždne a 64 % pacientov liečených Cimziou v dávke 400 mg každé 4 týždne v porovnaní s 38 % pacientmi užívajúcimi placebo ($p < 0,01$). V celkovej populácii bol podiel ASAS20 respondérov klinicky významný a významne vyšší pre liečebnú skupinu s Cimziou v dávke 200 mg každé 2 týždne a s Cimziou 400 mg každé 4 týždne v porovnaní s placebovou skupinou pri každej kontrole od 1. týždňa až do 24. týždňa ($p \leq 0,001$ pri každej kontrole). V 12. týždni

a 24. týždni bolo percento osôb s ASAS40 odpoveďou vyššie v skupinách liečených Cimziou v porovnaní s placebom.

Podobné výsledky sa dosiahli u oboch subpopulácií s ankylozujúcou spondylitídou a s axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu. U žien neboli ASAS20 odpovede štatisticky významne odlišné od placebo až do časového bodu po 12. týždni.

Zlepšenie ASAS 5/6, čiastočná remisia a BASDAI-50 boli štatisticky významné v 12. týždni a v 24. týždni a pretrvávali až do 48. týždňa v celkovej populácii rovnako ako v subpopuláciách. Kľúčové výsledky účinnosti z klinickej štúdie AS001 sú uvedené v tabuľke 8.

U pacientov, ktorí zostali v štúdiu, sa zlepšenie vo všetkých vyššie uvedených kľúčových výsledkoch účinnosti zachovalo do týždňa 204 v celkovej populácii, rovnako ako v subpopuláciách.

Tabuľka 8 Kľúčové výsledky účinnosti v klinickej štúdiu AS001 (percento pacientov)

Parametre	Ankylozujúca spondylitída		Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu		Axiálna spondylartritída Celková populácia	
	Placebo N=57	Cimzia všetky režimy dávkovania (a) N=121	Placebo N=50	Cimzia všetky režimy dávkovania (a) N=97	Placebo N=107	Cimzia všetky režimy dávkovania (a) N=218
ASAS20^(b,c)						
12. týždeň	37%	60% *	40%	61% *	38%	61% **
24. týždeň	33%	69% **	24%	68% **	29%	68% **
ASAS40^(c,d)						
12. týždeň	19%	45% **	16%	47% **	18%	46% **
24. týždeň	16%	53% **	14%	51% **	15%	52% **
ASAS 5/6^(c,d)						
12. týždeň	9%	42% **	8%	44% **	8%	43% **
24. týždeň	5%	40% **	4%	45% **	5%	42% **
Čiastočná remisia^(c,d)						
12. týždeň	2%	20% **	6%	29% **	4%	24% **
24. týždeň	7%	28% **	10%	33% **	9%	30% **
BASDAI 50^(c,d)						
12. týždeň	11%	41% **	16%	49% **	13%	45% **
24. týždeň	16%	49% **	20%	57% **	18%	52% **

(a) Cimzia všetky režimy dávkovania = údaje pre Cimziu v dávke 200 mg podávanej každé 2 týždne, ktorej predchádzala nárazová dávka 400 mg v 0., 2. a 4. týždni plus Cimzia 400 mg podávaná každé 4 týždne, ktorej predchádzala nárazová dávka 400 mg v 0., 2. a 4. týždni

(b) Výsledky sú z randomizovaného súboru

(c) p-hodnoty Waldovho testu sú uvedené na porovnanie terapií použitím logistickej regresie s faktormi pre liečbu a oblasť.

(d) Kompletný analyzovaný súbor

NA = nie je k dispozícii

* $p \leq 0,05$, Cimzia oproti placebo

** $p < 0,001$, Cimzia oproti placebo

Mobilita chrbtice

Mobilita chrbtice sa hodnotila v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej fáze pomocou BASMI v niekoľkých časových bodoch, vrátane východiskového stavu, v 12. týždni a v 24. týždni. Klinicky významné a štatisticky významné rozdiely u pacientov liečených Cimziou v porovnaní s pacientmi

liečenými placebom sa preukázali pri každej kontrole od východiskového stavu. Rozdiel od placeba má tendenciu byť väčší u subpopulácie nr-axSpA ako u AS, čo môže byť dôsledkom menšieho chronického štrukturálneho poškodenia u pacientov s nr-axSpA.

Zlepšenie lineárneho skóre BASMI dosiahnuté v 24. týždni sa u pacientov, ktorí zostali v štúdiu, udržalo až do týždňa 204.

Odpoveď fyzickej funkcie a následky týkajúce sa zdravia

V klinickej štúdiu AS001 hlásili pacienti liečení Cimziou významné zlepšenie fyzickej funkcie hodnotenej pomocou BASFI a zlepšenie bolesti hodnotenej NRS stupnicou celkovej a nočnej bolesti chrbtice v porovnaní s placebom. Pacienti liečení Cimziou hlásili významné zlepšenie únavy (vyčerpanosti) hlásenej pomocou položky BASDAI pre únavu a významné zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím meranej dotazníkom Kvality života pri ankylozujúcej spondylitíde (ASQoL) a zlepšenie v SF-36 súhrnov fyzickej a duševnej zložky (Physical and Mental Component Summaries) a v skóre všetkých domén v porovnaní s placebom. Pacienti liečení Cimziou hlásili významné zlepšenie produktivity v práci a v domácnosti súvisiacej s axiálnou spondylartritídou, ktoré bolo hlásené v prieskume produktivity práce v porovnaní s placebom.

U pacientov, ktorí zostali v štúdiu, bolo zlepšenie všetkých vyššie uvedených výsledkov do značnej miery zachované až do týždňa 204.

Inhibícia zápalu pri magnetickej rezonancii (MR)

V zobrazovacej subštúdiu zahŕňajúcej 153 pacientov sa hodnotili prejavy zápalu hodnotené MR v 12. týždni a boli vyjadrené ako zmena skóre SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) oproti východiskovému stavu pre krížovo-driekové kĺby a skóre ASspiMRI-a v berlínskej modifikácii pre chrbticu. Významná inhibícia zápalových príznakov u krížovo-driekových kĺbov aj chrbtice sa pozorovala u pacientov liečených Cimziou (všetky dávkové skupiny) v 12. týždni, a to v celkovej populácii s axiálnou spondylartritídou, ako aj v subpopulácii s ankylozujúcou spondylitídou a s axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu.

U pacientov, ktorí zostali v štúdiu a u ktorých boli k dispozícii východiskové hodnoty aj hodnoty z týždňa 204, bola do značnej miery zachovaná inhibícia zápalových príznakov až do týždňa 204 v krížovo-driekových kĺboch (n=72) aj chrbtici (n=82), a to v celkovej populácii s axiálnou spondylartritídou, ako aj v subpopulácii s ankylozujúcou spondylitídou a s axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu.

C-OPTIMISE

Účinnosť a bezpečnosť zníženia dávky a vysadenia liečby u pacientov s pretrvávajúcou remisiou boli hodnotené u dospelých pacientov (vo veku 18 – 45 rokov) s rannou aktívnou axSpA (príznaky trvajúce kratšie ako 5 rokov), so skóre ASDAS $\geq 2,1$ (a podobné kritériá pre zaradenie vzťahujúce sa na ochorenie ako v klinickej štúdiu AS001) a s nedostatočnou odpoveďou na najmenej 2 NSAID alebo s neznášanlivosťou alebo kontraindikáciou NSAID. K pacientom patrili subpopulácie s AS aj subpopulácie nr-axSpA s axSpA, ktorí boli zaradení do nezaslepeného 48-týždňového úvodného obdobia „run-in“ (časť A), počas ktorého všetci užívali 3 nárazové dávky 400 mg Cimzie v 0., 2. a 4. týždni, po ktorých nasledovala 200 mg dávka Cimzie každé 2 týždne od 6. po 46. týždeň.

Pacienti, ktorí dosiahli pretrvávajúcu remisiu (definovanú ako neaktívne ochorenie [ASDAS < 1,3] počas najmenej 12 týždňov) a zachovali si remisiu v 48. týždni, boli randomizovaní do časti B a užívali 200 mg dávku Cimzie každé 2 týždne (N = 104), 200 mg dávku Cimzie každé 4 týždne (zníženie dávky, N = 105) alebo placebo (vysadenie liečby, N = 104) počas 48 týždňov. Primárnou premennou účinnosti bolo percento pacientov, u ktorých sa počas časti B nevyskytlo prepuknutie ochorenia.

Pacienti, u ktorých sa vyskytlo prepuknutie choroby počas časti B, tzn. mali ASDAS $\geq 2,1$ pri 2 po sebe nasledujúcich návštevách alebo ASDAS < 3,5 pri ktorejkoľvek návšteve počas časti B, užívali únikovú liečbu 200 mg dávkou Cimzie každé 2 týždne počas najmenej 12 týždňov (s nárazovou 400 mg dávkou Cimzie v 0., 2. a 4. týždni u pacientov s placebom).

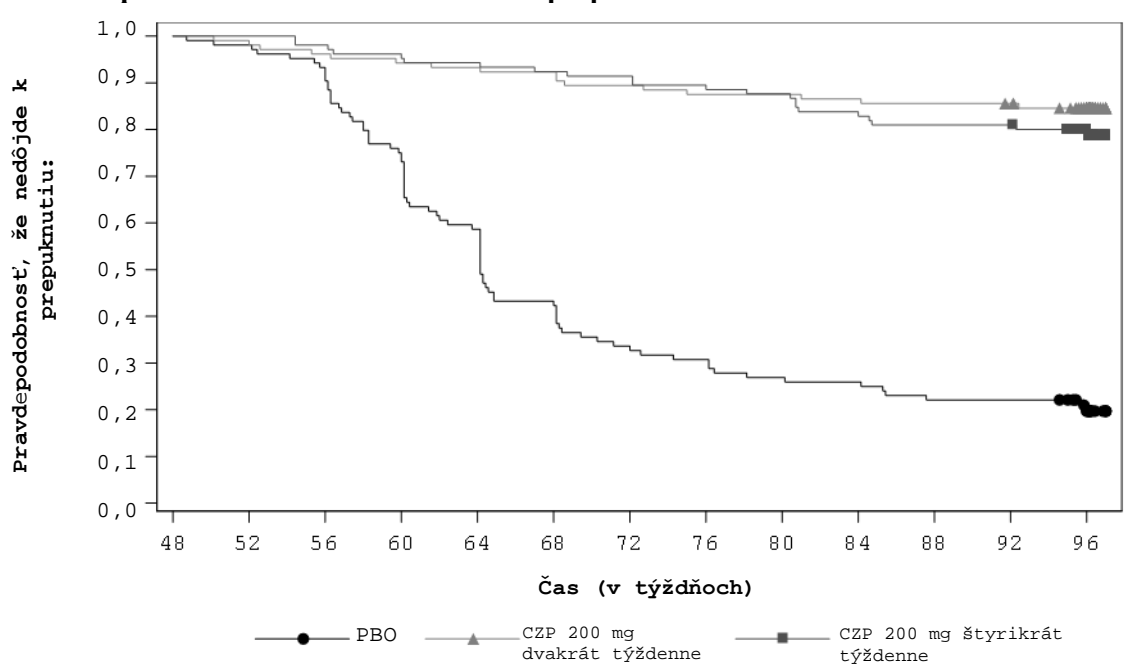
Klinická odpoveď

Percento pacientov, ktorí dosiahli pretrvávajúcu remisiu v 48. týždni v časti A, bolo 43,9 % z celkovej populácie s axSpA, a podobne to bolo v subpopulácii s nr-axSpA (45,3 %) a subpopulácii s AS (42,8 %).

Spomedzi pacientov, ktorí boli randomizovaní v časti B (N = 313), štatisticky významný ($p < 0,001$, NRI) väčší podiel pacientov nezaznamenal prepuknutie choroby počas pokračovania v liečbe 200 mg dávkou Cimzie každé 2 týždne (83,7 %) alebo 200 mg dávkou Cimzie každé 4 týždne (79,0 %) v porovnaní s ukončením liečby (20,2 %).

Rozdiel v dĺžke času do prepuknutia choroby pri porovnaní skupiny s ukončenou liečbou s ktoroukoľvek skupinou liečenou Cimziou bol štatisticky značný ($p < 0,001$ pri každom porovnaní) a klinicky významný. V skupine užívajúcej placebo došlo k prepuknutiu choroby približne 8 týždňov po vysadení Cimzie, pričom väčšina prepuknutí sa vyskytla do 24 týždňov od ukončenia liečby (graf 1).

Graf 1 Kaplanova-Meierova krivka času do prepuknutia



Použila sa imputácia neodpovedajúcich (NRI); Výsledky sa týkajú súboru randomizovaných

Poznámka: Čas do prepuknutia choroby bol definovaný ako čas od dátumu randomizácie po dátum prepuknutia. U účastníkov klinickej štúdie, u ktorých sa nevyskytlo prepuknutie, bol čas do prepuknutia cenzurovaný k dátumu návštevy v 96. týždni.

Kaplanova-Meierova línia bola skrátená na 97 týždňov, keď v klinickej štúdií ešte zostalo < 5 % účastníkov.

Výsledky časti B sú uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9 Udržanie si klinickej odpovede v časti B v 96. týždni

Výsledné ukazovatele	Placebo (ukončenie liečby) N = 104	CIMZIA 200 mg každé 2 týždne N = 104	CIMZIA 200 mg každé 4 týždne N = 105
ASDAS-MI, n (%) ¹			

Výsledné ukazovatele	Placebo (ukončenie liečby) N = 104	CIMZIA 200 mg každé 2 týždne N = 104	CIMZIA 200 mg každé 4 týždne N = 105
Východiskový stav v časti B (48. týždeň)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
96. týždeň	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Východiskový stav v časti B (48. týždeň)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
96. týždeň	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
Zmena v BASDAI oproti východiskovému stavu v časti B (48. týždeň), stredná hodnota LS (SE)²			
96. týždeň	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
Zmena v ASDAS oproti východiskovému stavu v časti B (48. týždeň), stredná hodnota LS (SE)²			
96. týždeň	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Použila sa imputácia neodpovedajúcich (NRI); Výsledky sa týkajú súboru randomizovaných

² Použil sa zmiešaný model s opakovanými meraniami (MMRM); Výsledky sa týkajú súboru randomizovaných ASDAS-MI = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement = podstatné zmiernenie aktivity ochorenia ankylozujúcej spondylartritídy; ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society = hodnotenie podľa medzinárodnej asociácie pre spondylartritídu; ASAS40 = kritéria pre 40 % odpoveď podľa ASAS; SE = standard error = štandardná chyba;

Poznámka: Podstatné zmiernenie ASDAS bolo definované ako zníženie o $\geq 2,0$ oproti východiskovému stavu.

Poznámka: Východiskový stav v časti A sa použil ako referenčná hodnota na definovanie premenných klinického zmiernenia ASDAS a premenných ASAS

* Nominálna hodnota $p < 0,001$; CIMZIA v porovnaní s placebom

Inhibícia zápalu pri magnetickej rezonancii (MR)

V časti B sa prejavy zápalu hodnotili zobrazením magnetickej rezonanciou (MRI) v 48. a 96. týždni a boli vyjadrené ako zmena oproti východiskovému stavu v skóre SIJ podľa SPARCC a v skóre ASspiMRI v berlínskych modifikáciách. Pacienti s pretrvávajúcou remisiou v 48. týždni nemali žiaden alebo veľmi slabý zápal a v 96. týždni nebolo pozorované žiadne významné zvýšenie zápalu bez ohľadu na ich liečebnú skupinu.

Opakovaná liečba u pacientov s prepuknutím choroby

V časti B u 70 % (73/104) pacientov s placebom, u 14 % (15/105) pacientov liečených 200 mg dávkou Cimzie každé 4 týždne a u 6,7 % (7/104) pacientov liečených 200 mg dávkou Cimzie každé 2 týždne sa vyskytlo prepuknutie ochorenia a následne boli liečení 200 mg dávkou Cimzie každé 2 týždne.

Spomedzi 15 pacientov s prepuknutím choroby v skupine s pridelenou 200 mg dávkou Cimzie každé 4 týždne všetci pacienti dokončili 12 týždňov záchranej liečby Cimziou a mali k dispozícii údaje o ASDAS, pričom 12 (80 %) mali nízku alebo žiadnu aktivitu ochorenia podľa ASDAS (t. j. všetky ASDAS $< 2,1$) po 12 týždňoch od opätovného začatia nezaslepenej liečby.

Spomedzi 73 pacientov s prepuknutím choroby v skupine s ukončením liečby, 71 pacientov dokončilo 12 týždňov záchranej liečby Cimziou a mali k dispozícii údaje o ASDAS, pričom 64 (90 %) mali nízku alebo žiadnu aktivitu ochorenia podľa ASDAS (t. j. všetky ASDAS $< 2,1$) po 12 týždňoch od opätovného začatia nezaslepenej liečby.

Na základe výsledkov z klinickej štúdie C-OPTIMISE po jednom roku liečby Cimziou sa u pacientov s pretrvávajúcou remisiou môže zväziť zníženie dávky (pozri časť 4.2). S ukončením liečby Cimziou súvisí vysoké riziko prepuknutia choroby.

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu (nr-axSpA)

Účinnosť a bezpečnosť Cimzie sa hodnotila v 52-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdií (AS0006) u 317 pacientov vo veku ≥ 18 rokov s axiálnou spondylartritídou s prepuknutím v dospelosti a s bolesťou chrbta počas najmenej 12 mesiacov. Pacienti museli spĺňať kritériá ASAS pre nr- axSpA (okrem rodinnej anamnézy a dobrej odpovede na NSA) a mali objektívne prejavy zápalu podľa hladín C-reaktívneho proteínu (CRP) prevyšujúcich hornú hranicu normálu (HHN) a/alebo sakroilitídu pri zobrazení magnetickou rezonanciou (MRI) naznačujúce zápalové ochorenie [pozitívny výsledok CRP ($>$ HHN) a/alebo pozitívny výsledok pri MRI], ale bez definitívneho rádiografického potvrdenia štrukturálneho poškodenia sakroiliakálnych kĺbov. Pacienti mali aktívne ochorenie definované BASDAI ≥ 4 a bolesť chrbtice ≥ 4 na číselnej stupnici NRS s rozsahom 0 až 10. Pacienti museli mať prejavy neznášanlivosti alebo museli mať nedostatočnú odpoveď aspoň na dve NSA. Pacienti boli liečení placebom alebo nárazovou dávkou Cimzie 400 mg v 0., 2. a 4. týždni, po ktorých nasledovala dávka 200 mg Cimzie každé 2 týždne. Použitie a úprava dávok liekov štandardnej starostlivosti (napr. NSA, DMARD, kortikosteroidy, analgetiká) boli povolené kedykoľvek. Primárnou premennou účinnosti bola odpoveď v 52. týždni podľa skóre podstatného zmiernenia aktivity ochorenia ankylozujúcej spondylitídy (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement, ASDAS-MI). Odpoveď podľa ASDAS-MI bola definovaná ako pokles ASDAS (zmiernenie) o $\geq 2,0$ oproti východiskovému stavu alebo dosiahnutím najnižšieho možného skóre. Sekundárnym ukazovateľom bola hodnota ASAS 40.

Pri východiskovom stave malo vysokú aktivitu ochorenia (ASDAS $\geq 2,1$; $\leq 3,5$) 37 % pacientov v skupine užívajúcej Cimziu a 41 % pacientov v skupine užívajúcej placebo a veľmi vysokú aktivitu ochorenia (ASDAS $> 3,5$) malo v skupine užívajúcej Cimziu 62 % pacientov a v skupine užívajúcej placebo 58 % pacientov.

Klinická odpoveď

V štúdií AS0006 uskutočnenej u účastníkov bez rádiograficky potvrdených prejavov zápalu v SI kĺboch sa potvrdil účinok, ktorý sa predtým preukázal u tejto podskupiny v štúdií AS001.

V 52. týždni odpoveď podľa ASDAS-MI dosiahol štatisticky významne vyšší podiel pacientov liečených Cimziou v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. Pacienti liečení Cimziou takisto dosiahli zlepšenia oproti placebo vo viacerých komponentoch aktivity ochorenia axiálnej spondylartritídy vrátane CRP. V 12. aj v 52. týždni boli odpovede ASAS 40 oproti placebo významne vyššie. Kľúčové výsledky sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10: Odpovede podľa ASDAS-MI a ASAS 40 v štúdií AS0006 (percento pacientov)

Parametre	Placebo N = 158	Cimzia ^a 200 mg každé 2 týždne N = 159
ASDAS-MI 52. týždeň	7 %	47 %*
ASAS 40 12. týždeň	11 %	48 %*
52. týždeň	16 %	57 %*

^a Cimzia podávaná každé 2 týždne po nárazovej dávke 400 mg v 0., 2. a 4. týždni.

* $p < 0,001$

Všetky percentá vyjadrujú podiel pacientov, ktorí odpovedali v úplnom súbore analýz.

V 52. týždni 36,4 % pacientov dosiahol ASDAS neaktívneho ochorenia (ASDAS $< 1,3$) v skupine užívajúcej Cimziu oproti 11,8 % v skupine užívajúcej placebo.

V 52. týždni pacienti liečení Cimziou preukázali klinicky významné zlepšenia v MASES oproti placebo (stredná hodnota LS zmeny oproti východiskovému stavu -2,4 v skupine užívajúcej Cimziu; -0,2 v skupine užívajúcej placebo).

Psoriatická artritída

Účinnosť a bezpečnosť Cimzie sa hodnotili v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej klinickej štúdiu (PsA001) u 409 pacientov vo veku ≥ 18 rokov s aktívnou psoriatickou artritídou s nástupom v dospelosti trvajúcou najmenej 6 mesiacov definovanou klasifikačnými kritériami pre psoriatickú artritídu (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis - CASPAR). Pacienti mali ≥ 3 opuchnuté a bolestivé kĺby a zvýšené hodnoty markerov akútnej fázy. Pacienti mali tiež aktívne psoriatické kožné lézie alebo zdokumentovanú psoriázu v anamnéze a zlyhala u nich jedna alebo viac terapií DMARD. Predchádzajúca liečba jedným antagonistom TNF bola povolená a 20 % pacientov bolo predtým liečených TNF-antagonistom. Pacienti dostávali nárazovú dávku Cimzie 400 mg v 0., 2. a 4. týždni (v oboch liečebných skupinách) alebo placebo, po ktorej nasledovalo podávanie 200 mg Cimzie každé 2 týždne alebo 400 mg Cimzie každé 4 týždne alebo placebo každé 2 týždne. 72,6 % pacientov súbežne užívalo NSA a 70,2 % konvenčné DMARD. Štúdia mala dva primárne koncové ukazovatele: percento pacientov, ktorí dosiahli ACR 20 odpoveď v 12. týždni a zmena modifikovaného skóre mTSS (Total Sharp Score) v 24. týždni od východiskovej hodnoty. Účinnosť a bezpečnosť Cimzie u pacientov s PsA, u ktorých prevládali symptómy sakroilitídy alebo axiálnej spondylartritídy, neboli analyzované samostatne.

Po 24 týždňovej dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej fáze štúdie nasledovala 24 týždňová zaslepená fáza a 168 týždňová otvorená fáza. Maximálna dĺžka trvania štúdie bola 216 týždňov. Všetci pacienti dostávali Cimziu ako v zaslepenej fáze, tak aj v následnej otvorenej fáze.

Celkom 264 účastníkov klinického skúšania (64,5 %) ukončilo štúdiu až v týždni 216.

ACR odpoveď

Pacienti liečení Cimziou mali štatisticky významne vyššiu mieru ACR 20 odpovede v 12. týždni a v 24. týždni v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo ($p < 0,001$). Percento ACR 20 respondérov bolo klinicky významné v liečebných skupinách s Cimziou v dávke 200 mg každé 2 týždne a s Cimziou v dávke 400 mg každé 4 týždne v porovnaní s placebovou skupinou pri každej návšteve od začiatku až do 24. týždňa (nominálne $p \leq 0,001$ pri každej návšteve). Pacienti liečení Cimziou mali tiež významné zlepšenie miery odpovede ACR 50 a 70. V 12. a 24. týždni sa u pacientov liečených Cimziou pozorovalo zlepšenie v parametroch periférnej aktivity psoriatickej artritídy (napr. počet opuchnutých kĺbov, počet bolestivých/citlivých kĺbov, daktylitída a enteazitída) (nominálna p-hodnota $p < 0,01$).

Kľúčové výsledky účinnosti z klinickej štúdie PsA001 sú uvedené v tabuľke 11.

Tabuľka 11 Kľúčové výsledky účinnosti v klinickej štúdiu PsA001 (percento pacientov)

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

48. týždeň	N/A	67 %	62 %
(a)	Po nárazovej dávke 400 mg v 0., 2. a 4. týždni sa Cimzia podávala každé 2 týždne		
(b)	Po nárazovej dávke 400 mg v 0., 2. a 4. týždni sa Cimzia podávala každé 4 týždne		
(c)	U osôb s minimálne 3% psoriázy BSA na začiatku		
*	p < 0,01, Cimzia oproti placebo		
**	p < 0,001, Cimzia oproti placebo		
***	p < 0,001 (nominálne), Cimzia oproti placebo		

Výsledky sú z randomizovaného súboru. Rozdiel liečby: Cimzia 200 mg - placebo, Cimzia 400 mg - placebo (a zodpovedajúci 95 % interval spoľahlivosti a p-hodnota) boli posudzované pomocou štandardného obojstranného Waldovho testu asymptotických štandardných chýb. U pacientov, ktorí prerušili liečbu alebo u nich chýbajú údaje, sa použil systém „Non-responder Imputation,, (NRI).

Spomedzi 273 pacientov, ktorí boli na začiatku randomizovaní na Cimziu v dávke 200 mg každé 2 týždne a Cimziu v dávke 400 mg každé 4 týždne, zostalo na tejto liečbe 237 (86,8 %) pacientov až do 48. týždňa. Zo 138 pacientov randomizovaných na Cimziu v dávke 200 mg každé 2 týždne dosiahlo 92, 68 a 48 pacientov odpoveď ACR 20/50/70 v 48. týždni, v uvedenom poradí. Zo 135 pacientov randomizovaných na Cimziu v dávke 400 mg každé 4 týždne dosiahlo 89, 62 a 41 pacientov odpoveď ACR 20/50/70, v uvedenom poradí.

Medzi pacientmi, ktorí zostali v štúdiu, sa miera odpovede ACR 20, 50 a 70 zachovala až do týždňa 216. To platilo aj v prípade ďalších parametrov periférnej aktivity (napr. počet opuchnutých kĺbov, počet bolestivých /citlivých kĺbov, daktylitída a entezitída).

Rádiografická odpoveď

V klinickej štúdiu PsA001 bola inhibícia progresie štrukturálneho poškodenia hodnotená rádiograficky a vyjadrená ako zmena mTSS a jeho zložiek, skóre erózie (ES) a skóre zúženia kĺbovej štrbiny (JSN) v 24. týždni v porovnaní s východiskovými hodnotami. Skóre mTSS bolo upravené pre psoriatickú artritídu pridaním distálnych interfalangeálnych kĺbov ruky. Liečba Cimziou inhibovala rádiografickú progresiu v porovnaní s liečbou placebo v 24. týždni meraní ako zmena celkového skóre mTSS (LS priemerné [±SE] skóre oproti východiskovému stavu 0,28 [±0,07] v placebovej skupine v porovnaní s 0,06 [±0,06] v skupine so všetkými dávkami Cimzie, p = 0,007). Inhibícia rádiografickej progresie sa udržiavala pri liečbe Cimziou až do 48. týždňa v podskupine pacientov s vyšším rizikom rádiografickej progresie (pacienti s východiskovým skóre mTSS > 6). U pacientov, ktorí sa zúčastnili štúdie, sa inhibícia rádiografickej progresie naďalej udržala až do týždňa 216.

Odpoveď fyzickej funkcie a následky týkajúce sa zdravia

V klinickej štúdiu PsA001 hlásili pacienti liečení Cimziou významné zlepšenie fyzickej funkcie hodnotenej podľa dotazníka HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index), bolesti hodnotenej podľa Hodnotenia artritickéj bolesti pacientom PAAP a únavy (vyčerpanosti), čo sa preukázalo podľa Škály hodnotenia únavy (FAS - Fatigue Assessment Scale) v porovnaní s placebo. Pacienti liečení Cimziou hlásili významné zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím merané dotazníkom Kvality života pri psoriatickej artritíde (PsAQoL) a SF-36 fyzickej a duševnej zložky a produktivity súvisiacej s psoriatickou artritídou v zamestnaní a v domácnosti hlásenej v prieskume produktivity práce v porovnaní s placebo. Zlepšenie vo všetkých vyššie uvedených výsledkoch pretrvávalo až do týždňa 216.

Ložisková psoriáza

Účinnosť a bezpečnosť Cimzie boli hodnotené v dvoch placebo kontrolovaných skúšaniach (CIMPASI-1 a CIMPASI-2) a v jednom placebo a účinnou látkou kontrolovanom skúšaní (CIMPACT) u pacientov vo veku ≥18 rokov s mierne závažnou až závažnou chronickou ložiskovou psoriázou po dobu najmenej 6 mesiacov. Pacienti dosiahli v indexe plochy a závažnosti psoriázy (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) skóre ≥12, postihnutú plochu telesného povrchu (body surface area, BSA) ≥10 %, v celkovom hodnotení lekárom (Physician Global Assessment, PGA) skóre ≥3 a potrebovali systémovú liečbu a/alebo fototerapiu a/alebo chemoterapiu. Pacienti, ktorí „primárne“ neodpovedali na žiadnu predchádzajúcu liečbu biologikom (definované ako žiadna odpoveď do prvých 12 týždňov od začatia liečby), boli vylúčení z klinických skúšaní v III. fáze

(CIMPASI-1, CIMPASI-2 a CIMPACT). Účinnosť a bezpečnosť Cimzie boli hodnotené v porovnaní s etanerceptom v skúšaní CIMPACT.

V skúšaní CIMPASI-1 a CIMPASI-2 pridruženými primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli podiel pacientov dosahujúcich PASI 75 a výsledok PGA „bez nálezov“ alebo „takmer bez nálezov“ (s poklesom oproti východiskovej hodnote minimálne o 2 body) v 16. týždni. V skúšaní CIMPACT primárnym ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov dosahujúcich PASI 75 v 12. týždni. PASI75 a PGA v 16. týždni boli kľúčovými sekundárnymi ukazovateľmi. PASI 90 v 16. týždni bolo kľúčovým sekundárnym ukazovateľom v všetkých 3 skúšaniach.

V skúšaní CIMPASI-1 bolo hodnotených 234 pacientov a v skúšaní CIMPASI-2 bolo hodnotených 227 pacientov. V oboch skúšaniach boli pacienti randomizovaní pre užívanie placebo alebo Cimzie 200 mg každé 2 týždne (po nárazovej dávke Cimzie 400 mg v 0., 2. a 4. týždni) alebo Cimzie 400 mg každé 2 týždne. V 16. týždni pacienti randomizovaní pre užívanie Cimzie, ktorí dosiahli odpoveď PASI 50, pokračovali v užívaní Cimzie až po 48. týždeň so zachovaním rovnakej randomizovanej dávky. Pacienti pôvodne randomizovaní pre užívanie placebo, ktorí v 16. týždni dosiahli odpoveď PASI 50, ale nedosiahli odpoveď PASI 75, užívali Cimziu 200 mg každé 2 týždne (s nárazovou dávkou Cimzie 400 mg v 16., 18. a 20. týždni). Pacienti s neadekvátnou odpoveďou v 16. týždni (neodpovedajúci ako PASI 50) spĺňali podmienky pre užívanie Cimzie 400 mg každé 2 týždne nezaslepeným spôsobom maximálne 128 týždňov.

V skúšaní CIMPACT bolo hodnotených 559 pacientov. Pacienti boli randomizovaní pre užívanie placebo alebo Cimzie 200 mg každé 2 týždne (po nárazovej dávke Cimzie 400 mg v 0., 2. a 4. týždni) alebo Cimzie 400 mg každé 2 týždne až po 16. týždeň, alebo pre užívanie 50 mg etanerceptu dvakrát týždenne až po 12. týždeň. Pacienti pôvodne randomizovaní pre užívanie Cimzie, ktorí v 16. týždni dosiahli odpoveď PASI 75, boli opätovne randomizovaní na základe ich pôvodnej dávkovacej schémy. Pacienti užívajúci Cimziu 200 mg každé 2 týždne boli opätovne randomizovaní pre užívanie Cimzie 200 mg každé 2 týždne, Cimzie 400 mg každé 4 týždne alebo pre užívanie placebo. Pacienti užívajúci Cimziu 400 mg každé 2 týždne boli opätovne randomizovaní pre užívanie Cimzie 400 mg každé 2 týždne, Cimzie 200 mg každé 2 týždne alebo pre užívanie placebo. Pacienti boli po 48. týždeň hodnotení dvojito zaslepeným, placebom kontrolovaným spôsobom. Všetci pacienti, ktorí v 16. týždni nedosiahli odpoveď PASI 75, vstúpili do únikového ramena a užívali Cimziu 400 mg každé 2 týždne nezaslepeným spôsobom maximálne 128 týždňov.

Vo všetkých troch štúdiách po zaslepenom 48-týždňovom udržiavacom období nasledovalo 96-týždňové obdobie nezaslepenej liečby u pacientov s odpoveďou PASI 50 v 48. týždni. Všetci títo pacienti vrátane tých, ktorí užívali Cimziu 400 mg každé 2 týždne, začali nezaslepené obdobie pri užívaní dávky Cimzie 200 mg každé 2 týždne.

Pacientmi boli prevažne muži (64 %) a belosi (94 %) s priemerným vekom 45,7 rokov (od 18 do 80 rokov), pričom 7,2 % z nich bolo vo veku \geq 65 rokov.

Z 850 pacientov randomizovaných pre užívanie placebo alebo Cimzie v týchto placebom kontrolovaných skúšaniach 29 % pacientov bolo bez predchádzajúceho užívania systémovej liečby psoriázy. Na liečbu psoriázy 47 % v minulosti užívalo fototerapiu alebo chemoterapiu a 30 % v minulosti užívalo biologikum. Z 850 pacientov 14 % predtým užívalo aspoň jedného TNF-antagonistu, 13 % predtým užívalo anti-IL-17 a 5 % predtým užívalo anti-IL 12/23. Osemnásť percent pacientov hlásilo anamnézu psoriatickej artritídy pri východiskom stave. Stredná hodnota skóre PASI vo východiskom stave bola 20 a pohybovala sa v rozmedzí od 12 do 69. Východiskové skóre PGA bolo v rozmedzí od stredného (70 %) po závažné (30 %). Stredná hodnota východiskovej BSA bola 25 % a pohybovala sa v rozmedzí od 10 % do 96 %.

Klinická odpoveď v 16. a 48. týždni

Kľúčové výsledky skúšania CIMPASI-1 a CIMPASI-2 sú uvedené v tabuľke 12.

Tabuľka 12: Klinická odpoveď v klinickom skúšaní CIMPASI-1 a CIMPASI-2 v 16. a 48. týždni

	16. týždeň			48. týždeň	
CIMPASI-1					
	Placebo N = 51	Cimzia 200 mg každé 2 týždne ^{a)} N = 95	Cimzia 400 mg každé 2 týždne N = 88	Cimzia 200 mg každé 2 týždne N = 95	Cimzia 400 mg každé 2 týždne N = 88
PGA bez nálezov alebo takmer bez nálezov ^{b)}	4,2 %	47,0 %*	57,9 %*	52,7 %	69,5 %
PASI 75	6,5 %	66,5 %*	75,8 %*	67,2 %	87,1 %
PASI 90	0,4 %	35,8 %*	43,6 %*	42,8 %	60,2 %
CIMPASI-2					
	Placebo N = 49	Cimzia 200 mg každé 2 týždne ^{a)} N = 91	Cimzia 400 mg každé 2 týždne N = 87	Cimzia 200 mg každé 2 týždne N = 91	Cimzia 400 mg každé 2 týždne N = 87
PGA bez nálezov alebo takmer bez nálezov ^{b)}	2,0 %	66,8 %*	71,6 %*	72,6 %	66,6 %
PASI 75	11,6 %	81,4 %*	82,6 %*	78,7 %	81,3 %
PASI 90	4,5 %	52,6 %*	55,4 %*	59,6 %	62,0 %

a) Cimzia 200 mg podávaná každé 2 týždne po nárazovej dávke 400 mg v 0., 2., 4. týždni.

b) Škála PGA s 5 kategóriami. Liečebný úspech „bez nálezov“ (0) alebo „takmer bez nálezov“ (1) spočíval v neprítomnosti prejavov psoriázy alebo v normálnom až ružovom sfarbení lézií, v neprítomnosti zhrubnutia plaku a v žiadnej alebo minimálnej tvorbe lupín v ložiskách.

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

Miera odpovede a p-hodnota u PASI a PGA boli odhadnuté na základe modelu logistickej regresie, pri ktorom chýbajúce údaje boli odvodené metódou započítavania násobku na základe metódy MCMC. Účastníci, ktorí unikli alebo odstúpili (na základe nedosiahnutia odpovede PASI 50), boli liečení ako neodpovedajúci účastníci v 48. týždni.

Výsledky pochádzajú zo súboru randomizovaných účastníkov.

Kľúčové výsledky skúšania CIMPACT sú uvedené v tabuľke 13.

Tabuľka 13: Klinická odpoveď v skúšaní CIMPACT v 12. a 16. týždni

	12. týždeň				16. týždeň		
	Placebo N = 57	Cimzia 200 mg každé 2 týždne ^{a)} N = 165	Cimzia 400 mg každé 2 týždne N = 167	Etanercept 50 mg dvakrát týždenne N = 170	Placebo N = 57	Cimzia 200 mg každé 2 týždne N = 165	Cimzia 400 mg každé 2 týždne 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 bez nálezov alebo takmer bez nálezov ^{b)}	1,9 %	39,8 %**	50,3 %*	39,2 %	3,4 %	48,3 %*	58,4 %*

a) Cimzia 200 mg podávaná každé 2 týždne po nárazovej dávke 400 mg v 0., 2., 4. týždni.

b) Škála PGA s 5 kategóriami. Liečebný úspech „bez nálezov“ (0) alebo „takmer bez nálezov“ (1) spočíval v neprítomnosti prejavov psoriázy alebo v normálnom až ružovom sfarbení lézií, v neprítomnosti zhrubnutia plaku a v žiadnej alebo minimálnej tvorbe lupín v ložiskách.

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

§ Pri dávkovacej schéme Cimzia 200 mg každé 2 týždne sa preukázala neinferiornosť oproti 50 mg etanerceptu dvakrát týždenne (rozdiel pri porovnaní etanerceptu a Cimzie 200 mg každé 2 týždne bol 8,0 %; 95 % IS -2,9; 18,9; na základe vopred špecifikovaného 10 % rozpätia neinferiornosti).

§§ Pri Cimzii 400 mg každé 2 týždne sa oproti 50 mg etanerceptu dvakrát týždenne preukázala nadradenosť ($p < 0,05$)

** Cimzia v porovnaní s placebom $p < 0,001$. Miery odpovede a p-hodnoty na základe modelu logistickej regresie. Chýbajúce údaje boli odvodené metódou započítavania násobku na základe metódy MCMC. Výsledky pochádzajú zo súboru randomizovaných účastníkov.

Vo všetkých 3 skúšaniach bola miera odpovede so skóre PASI 75 výrazne vyššia u Cimzie než u placebo od 4. týždňa.

Obidve dávky Cimzie preukázali oproti placebo účinnosť bez ohľadu na vek, pohlavie, telesnú hmotnosť, BMI, dĺžku trvania psoriázy, predchádzajúcu systémovú liečbu a predchádzajúcu liečbu biologikami.

Udržiavanie odpovede

Na základe integrovanej analýzy skúšania CIMPASI-1 a CIMPASI-2 bolo udržanie si odpovede v 48. týždni 98,0 % u pacientov, ktorí odpovedali v skóre PASI 75 v 16. týždni a užívali Cimziu 400 mg každé 2 týždne ($N = 134$ zo 175 randomizovaných účastníkov), a 87,5 % u rovnako odpovedajúcich pacientov, ktorí užívali Cimziu 200 mg každé 2 týždne ($N = 132$ zo 186 randomizovaných účastníkov). U pacientov s PGA bez nálezov alebo takmer bez nálezov v 16. týždni bolo udržanie si odpovede v 48. týždni 85,9 % u tých, ktorí užívali Cimziu 400 mg každé 2 týždne ($N = 103$ zo 175), a 84,3 % u tých, ktorí užívali Cimziu 200 mg každé 2 týždne ($N = 95$ zo 186).

Po ďalších 96 týždňoch nezaslepenej liečby (144. týždeň) sa vyhodnotilo udržanie si odpovede. Dvadsaťjeden percent zo všetkých randomizovaných účastníkov bolo nedostupných pre ďalšie sledovanie pred 144. týždňom. Približne u 27 % absolventov v rámci štúdie, ktorí vstúpili do nezaslepenej liečby medzi 48. a 144. týždňom liečby pri dávke Cimzie 200 mg každé 2 týždne, sa na udržanie si odpovede zvýšila dávka Cimzie na 400 mg každé 2 týždne. V analýze, v ktorej sa všetci pacienti s neúspešnou liečbou považovali za pacientov bez odpovede, udržanie si odpovede v liečebnej skupine užívajúcej dávku Cimzie 200 mg každé 2 týždne pri príslušnom ukazovateli po ďalších 96 týždňoch nezaslepenej liečby bolo 84,5 % pri PASI 75 u účastníkov štúdie s odpoveďou v 16. týždni a 78,4 % pri PGA bez nálezov alebo takmer bez nálezov. Udržanie si odpovede v liečebnej skupine užívajúcej dávku Cimzie 400 mg každé 2 týždne, ktorá vstúpila do nezaslepeného obdobia pri užívaní dávky Cimzie 200 mg každé 2 týždne, bolo 84,7 % pri PASI 75 u účastníkov štúdie s odpoveďou v 16. týždni a 73,1 % pri PGA bez nálezov alebo takmer bez nálezov.

Miery odpovede vychádzali z modelu logistickej regresie, pri ktorom chýbajúce údaje boli odvodené za obdobie 48 alebo 144 týždňov metódou započítavania násobku (metóda MCMC) v kombinácii s NRI pri neúspešných liečbach.

V skúšaní CIMPACT u odpovedajúcich účastníkov v skóre PASI 75 v 16. týždni, ktorí užívali Cimziu 400 mg každé 2 týždne a boli opätovne randomizovaní pre užívanie Cimzie 400 mg každé 2 týždne, Cimzie 200 mg každé 2 týždne alebo placebo, bolo vyššie percento odpovedajúcich účastníkov v skóre PASI 75 v 48. týždni v skupinách užívajúcich Cimziu než v skupine užívajúcej placebo (98,0 %, 80,0 % a 36,0 % v príslušnom poradí). U odpovedajúcich účastníkov v skóre PASI75 v 16. týždni, ktorí užívali Cimziu 200 mg každé 2 týždne a boli opätovne randomizovaní pre užívanie Cimzie 400 mg každé 4 týždne, Cimzie 200 mg každé 2 týždne alebo placebo, bolo takisto vyššie percento odpovedajúcich účastníkov v skóre PASI 75 v 48. týždni v skupinách užívajúcich Cimziu než v skupine užívajúcej placebo (88,6 %, 79,5 % a 45,5 % v príslušnom poradí). Pri chýbajúcich údajoch sa uplatnilo odvodenie týkajúce sa neodpovedajúcich účastníkov.

Kvalita života/Výsledky hlásené pacientmi

V Indexe dermatologickej kvality života (Dermatology Life Quality Index, DLQI) sa preukázali štatisticky významné zlepšenia v 16. týždni (CIMPASI-1 a CIMPASI-2) oproti východiskového stavu pri porovnaní s placebom. Stredné hodnoty poklesov (zlepšenia) skóre v DLQI oproti východiskovému stavu boli v rozmedzí od –8,9 do –11,1 pri Cimzii 200 mg každé 2 týždne, od –9,6 do –10,0 pri Cimzii 400 mg každé 2 týždne, oproti rozmedziu od –2,9 do –3,3 pri placebe v 16. týždni.

Okrem toho v 16. týždni liečba Cimziou súvisela s vyšším podielom pacientov, ktorí dosiahli v DLQI skóre 0 alebo 1 (Cimzia 400 mg každé 2 týždne, 45,5 % a 50,6 % v príslušnom poradí; Cimzia 200 mg každé 2 týždne, 47,4 % a 46,2 % v príslušnom poradí, oproti placebo, 5,9 % a 8,2 % v príslušnom poradí).

Zlepšenia skóre DLQI sa udržali alebo sa mierne znížili do 144. týždňa.

Pacienti liečení Cimziou hlásili oproti placebo väčšie zlepšenia podľa stupnice na hodnotenie nemocničnej úzkosti a depresie (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-D).

Imunogenicitá

Nižšie uvedené údaje vyjadrujú percento pacientov, ktorých výsledky testovanej prítomnosti protilátok proti certolizumab pegolu, stanovené analýzou ELISA a neskôr i senzitivnejšou metódou, boli považované za pozitívne a do veľkej miery závislé od senzitivity a špecifickosti analýzy. Pozorovaná incidencia pozitívnych výsledkov analýzy protilátok (vrátane neutralizačnej protilátky) vo veľkej miere závisí od niekoľkých faktorov vrátane senzitivity a špecifickosti analýzy, metodiky analýzy, manipulácie so vzorkami, načasovania odberu vzoriek, súbežne podávaných liekov a existujúceho ochorenia. Z týchto dôvodov porovnanie incidence protilátok proti certolizumab pegolu v nižšie popísaných klinických štúdiách s incidenciou protilátok proti iným produktom alebo v iných klinických štúdiách môže byť mylné.

Reumatoidná artritída

Celkový podiel pacientov s detekovateľnými protilátkami proti Cimzii pri aspoň 1 príležitosti bol 9,6 % v placebom kontrolovaných RA štúdiách. Približne u jednej tretiny pacientov s pozitívnymi protilátkami boli zistené *in vitro* neutralizujúce protilátky. U pacientov liečených súbežne s imunosupresívami (MTX) sa protilátky tvorili v menšej miere ako u pacientov, ktorí na začiatku neužívali imunosupresíva. Tvorba protilátok bola spojená s nižšou plazmatickou koncentráciou lieku a u niektorých pacientov s nižšou účinnosťou.

V 2 dlhodobých (až 5 rokov expozície) otvorených štúdiách celkový podiel pacientov s detekovateľnými protilátkami proti Cimzii pri aspoň jednej príležitosti bol 13 % (8,4 % z celkového počtu pacientov malo prechodnú tvorbu protilátok a ďalších 4,7 % pacientov malo trvalú tvorbu protilátok). Celkové percento pacientov, ktorí boli pozitívni na tvorbu protilátok a mali trvale zníženú plazmatickú koncentráciu lieku, bolo odhadované na 9,1 %. Podobne, ako v placebom kontrolovaných štúdiách, bola tvorba protilátok u niektorých pacientov spojená s nižšou účinnosťou.

Farmakodynamický model založený na údajoch z III. fázy klinickej štúdie predpokladá, že približne u 15 % pacientov sa pri odporúčanom dávkovaní (200 mg každé 2 týždne po začiatkovej dávke), bez súbežnej liečby s MTX, vyvinú protilátky v priebehu 6 mesiacov. Tento počet sa znižuje so zvyšujúcimi sa dávkami súbežnej liečby s MTX. Tieto údaje sú primerane v súlade s pozorovanými údajmi.

Psoriatická artritída

Celkové percento pacientov s protilátkami proti Cimzii zistenými aspoň pri jednej príležitosti až do 24. týždňa bolo 11,7 % vo fáze III placebom kontrolovanej štúdie u pacientov s psoriatickou artritídou. Tvorba protilátok bola spojená so zníženou plazmatickou koncentráciou liečiva.

V priebehu celej štúdie (až do 4 rokov expozície) bolo celkové percento pacientov s protilátkami proti Cimzii zistenými aspoň pri jednej príležitosti 17,3 % (8,7 % malo prechodnú tvorbu protilátok, ďalších 8,7 % malo pretrvávajúcu tvorbu protilátok proti Cimzii). Celkové percento pacientov, ktorí mali pozitívne protilátky s pretrvávajúcou zníženou plazmatickou koncentráciou liečiva sa odhadovalo na 11,5 %.

Ložisková psoriáza

V III. fáze placebom kontrolovaných skúšaní percento pacientov s prítomnými protilátkami proti Cimzii zistenými aspoň pri jednej príležitosti počas liečby po 48. týždeň bolo 8,3 % (22/265) pri Cimzii 400 mg každé 2 týždne a 19,2 % (54/281) pri Cimzii 200 mg každé 2 týždne. V skúšaní CIMPASI-1 a CIMPASI-2 sa u šesťdesiatich pacientov zistili protilátky, pričom u 27 z nich sa hodnotili neutralizujúce protilátky s pozitívnym výsledkom. Prvé výskytu pozitívnych výsledkov testov na protilátky v období nezaslepanej liečby boli pozorované u 2,8 % (19/668) pacientov. Prítomnosť protilátok súvisela so zníženou plazmatickou koncentráciou liečiva a u niektorých pacientov so zníženou účinnosťou.

Axiálna spondylartritída

AS001

Celkové percento pacientov s protilátkami proti Cimzii zistiteľnými aspoň pri jednej príležitosti až do 24. týždňa bolo 4,4 % vo fáze III placebom kontrolovaného skúšania AS001 u pacientov s axiálnou spondylartritídou (subpopulácie s axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu a s ankylozujúcou spondylitídou). Tvorba protilátok súvisela so zníženou plazmatickou koncentráciou liečiva.

V priebehu celej štúdie (až počas 192 týždňov) bolo celkové percento pacientov s protilátkami proti Cimzii zistiteľnými aspoň pri jednej príležitosti 9,6 % (4,8 % malo prechodnú tvorbu protilátok a ďalších 4,8 % malo pretrvávajúcu tvorbu protilátok proti Cimzii). Celkové percento pacientov, ktorí mali pozitívne protilátky s pretrvávajúcou zníženou plazmatickou koncentráciou liečiva sa odhadovalo na 6,8 %.

AS0006 a C-OPTIMISE

V klinickej štúdii AS0006 (a neskôr aj v klinickej štúdii C-OPTIMISE) sa prvýkrát použila citlivejšia analýza a s tolerantným liečivom, a výsledkom bol vyšší podiel vzoriek s merateľnými protilátkami proti Cimzii, a teda vyššia incidencia pacientov s potvrdenou prítomnosťou protilátok. V štúdii AS0006 bola pozorovaná celková 97 % (248/255 pacientov) incidencia pacientov, ktorí mali protilátky proti Cimzii po najviac 52 týždňoch liečby. So znížením plazmatických hladín Cimzie boli spojené iba najvyššie titry, nebol však pozorovaný žiaden vplyv na účinnosť. Podobné výsledky v súvislosti s protilátkami proti Cimzii sa pozorovali v klinickej štúdii C-OPTIMISE. Výsledky z klinickej štúdie C-OPTIMISE takisto naznačili, že pri znížení dávky na 200 mg Cimzie každé 4 týždne sa nezmenili výsledky imunogenicity.

Približne 22 % (54/248) pacientov v štúdii AS0006, ktorí mali kedykoľvek protilátky proti Cimzii, mali protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizačné. Neutralizačný stav protilátok v klinickej štúdii C-OPTIMISE sa nehodnotil.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Plazmatické koncentrácie certolizumab pegolu boli značne úmerné dávke. Farmakokinetika pozorovaná u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriázou zodpovedala farmakokinetike pozorovanej u zdravých jedincov.

Absorpcia

Po subkutánnom podaní sa maximálne plazmatické koncentrácie certolizumab pegolu dosiahli v rozmedzí 54 a 171 hodín od podania injekcie. Biologická dostupnosť (F) certolizumab pegolu po

subkutánnom podaní, v porovnaní s intravenóznym podaním, je približne 80 % (rozmedzie 76 % až 88%).

Distribúcia

Vo farmakokinetickej analýze populácie pacientov s reumatoidnou artritídou bol zdanlivý distribučný objem (V/F) odhadovaný na 8,01 l a 4,71 l vo farmakokinetickej analýze populácie pacientov s ložiskovou psoriázou.

Biotransformácia a eliminácia

PEGyláciou, kovalentnou väzbou PEG polymérov na peptidy, sa oddiaľuje eliminácia týchto látok z krvného obehu viacerými mechanizmami, vrátane zníženého renálneho klírensu, zníženej proteolýzy a zníženej imunogenicity. Certolizumab pegol je preto Fab' fragmentom protilátky konjugovanej s PEG, aby predĺžil terminálny plazmatický eliminačný polčas Fab' fragmentu na hodnotu porovnateľnú s kompletnou molekulou protilátky. Polčas terminálnej eliminačnej fázy ($t_{1/2}$) bol pre všetky testované dávky približne 14 dní.

Klírens po subkutánnom podaní bol odhadovaný na 21,0 ml/h vo farmakokinetickej analýze populácie s reumatoidnou artritídou, s interindividuálnou variabilitou 30,8 % (CV) a intraindividuálnou variabilitou 22,0 %. Pri hodnotení predchádzajúcou metódou ELISA prítomnosť protilátok proti certolizumab pegolu viedla k približne trojnásobnému nárastu klírensu. V porovnaní s osobou s hmotnosťou 70 kg je klírens o 29 % nižší u individuálnych pacientov s RA vážiacich 40 kg a o 38 % vyšší u pacientov vážiacich 120 kg. Klírens po subkutánnom podaní u pacientov s ložiskovou psoriázou bol 14 ml/h s intraindividuálnou variabilitou 22,2 % (CV).

Fab' fragment sa skladá z bielkovinových zložiek a predpokladá sa, že je odbúravaný na peptidy a aminokyseliny proteolýzou. Dekonjugovaná PEG zložka sa rýchlo eliminuje z plazmy a vylučuje sa renálne v neznámej miere.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Neboli vykonané špecifické klinické štúdie, ktoré by hodnotili účinok poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku certolizumab pegolu alebo jeho PEG frakcie. Farmakokinetická analýza populácie pacientov s ľahkou poruchou renálnej funkcie nepreukázala žiadny vplyv klírensu kreatinínu. Na to, aby bolo možné odporučiť dávkovanie pri stredne ťažkej a ťažkej poruche funkcie obličiek, nie je dostatok informácií. Predpokladá sa, že farmakokinetika PEG frakcie certolizumab pegolu závisí od funkcie obličiek, avšak u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nehodnotila.

Porucha funkcie pečene

Neboli vykonané špecifické klinické štúdie, ktoré by hodnotili vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku certolizumab pegolu.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Neboli vykonané špecifické klinické štúdie u starších pacientov. Avšak vo farmakokinetickej analýze populácie pacientov s reumatoidnou artritídou sa nepozoroval žiadny vplyv veku, 78 pacientov (13,2 % populácie) bolo vo veku 65 rokov alebo viac, pričom najstarší pacient mal 83 rokov. Vo farmakokinetickej analýze populácie nebol pozorovaný žiaden vplyv veku u dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou.

Gravidita ^{6}*

V klinickej štúdiu 21 žien dostávalo Cimziu v udržiavacej dávke 200 mg alebo 400 mg každé 2 týždne alebo 400 mg každé 4 týždne počas gravidity a aspoň 13 týždňov po pôrode (pozri časť 4.6). Na základe modelovania populačnej FK bol odhadnutý medián systémového vystavenia Cimzii pre skúmané režimy dávkovania o 22 % (AUC) a o 36 % (C_{min}) nižší počas gravidity (s najväčším

^{6*} Všimnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

znížením pozorovaným počas tretieho trimestra) v porovnaní so stavom po pôrode alebo u negravidných žien.

Hoci plazmatické koncentrácie certolizumabu pegolu boli nižšie počas gravidity v porovnaní so stavom po pôrode, stále boli v rozsahu koncentrácií pozorovaných u negravidných dospelých pacientok so psoriázou, axSpA a reumatoidnou artritídou.

Pohlavie

Pohlavie nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku certolizumab pegolu. Pretože sa klírens znižuje so znižujúcou sa telesnou hmotnosťou, ženy zvyčajne môžu dosiahnuť o niečo vyššiu systémovú expozíciu certolizumab pegolu.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Na základe údajov z II. a III. fázy klinického skúšania u pacientov s reumatoidnou artritídou bol stanovený vzťah expozícia – odpoveď populácie medzi priemernou plazmatickou koncentráciou certolizumab pegolu počas dávkovacieho intervalu (C_{avg}) a účinnosťou (definícia ACR 20 odpovede). Charakteristická C_{avg} , ktorá tvorí polovicu maximálnej pravdepodobnosti odpovede ACR 20 (EC50), bola 17 $\mu\text{g/ml}$ (95 % IS: 10-23 $\mu\text{g/ml}$). Podobne, na základe údajov z III. fázy klinického skúšania u pacientov so psoriázou bol stanovený vzťah expozícia – odpoveď populácie medzi plazmatickou koncentráciou certolizumab pegolu a PASI s EC90 s hodnotou 11,1 $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Pivotné predklinické štúdie bezpečnosti boli vykonané u opíc *Cynomolgus*. U potkanov a opíc sa, pri dávkach vyšších ako sú dávky u ľudí, histopatologicky zistila celulárna vakuolizácia prítomná najmä v makrofágoch viacerých orgánov (v lymfatických uzlinách, v miestach vpichu, v slezine, nadobličkách, maternici, cervixe, cievovkovej splete mozgu a v epitelových bunkách cievovkovej splete). Je pravdepodobné, že tento nález bol spôsobený bunkovým vychytávaním PEG komponentu. *In vitro* funkčné štúdie ľudských vakuolizovaných makrofágov naznačili, že všetky skúmané funkcie zostali zachované. Štúdie s potkanmi naznačili, že > 90 % podaného PEG sa eliminovalo počas 3 mesiacov po jednorazovej dávke, pričom hlavnou cestou exkrécie bolo vylúčenie močom.

Certolizumab pegol nereaguje skrížene s TNF hľadavcov. Preto boli reprodukčné toxikologické štúdie vykonané s homologickou skupinou rozpoznávajúcou TNF potkanov. Význam týchto údajov pri hodnotení rizika u ľudí môže byť obmedzený. Neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky na zdravie matiek alebo fertilitu samíc, embryo-fetálne, peri- a postnatálne reprodukčné indexy u potkanov, ktorým bol po pretrvávajúcej supresii TNF α podávaný PEGylovaný Fab' fragment anti-rat TNF α (cTN3 PF). U samcov potkanov bola pozorovaná znížená motilita spermií a tendencia k poklesu počtu spermií.

Štúdie distribúcie preukázali, že prestup cTN3 PF placentou a materským mliekom do cirkulácie plodu a novorodenca je zanedbateľný. Certolizumab pegol sa neviaže na ľudský neonatálny Fc receptor (FcRn). Údaje z modelu ľudského placentárneho transferu s uzatvoreným okruhom *ex vivo* naznačujú nízky alebo zanedbateľný transfer do fetálneho kompartmentu. Okrem toho experimenty s transcytózou sprostredkovanou FcRn v bunkách transfektovaných ľudským FcRn poukázali na zanedbateľný transfer (pozri časť 4.6).

V predklinických štúdiách sa nepreukázali žiadne mutagénne ani klastogénne účinky. Štúdie na karcinogenicitu sa neuskutočnili s certolizumab pegolom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

octan sodný
chlorid sodný

voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Čas použiteľnosti pri uchovávaní pri izbovej teplote do 25 °C, takisto pozri časť 6.4.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Naplnené pero uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Naplnené perá možno jednorazovo uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu maximálne 10 dní chránené pred svetlom. Po uplynutí tejto doby naplnené perá **musia byť použité alebo zlikvidované**.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jednomililitrové naplnené pero (AutoClicks) obsahujúce naplnenú injekčnú striekačku (zo skla typu I) s plunžerovým uzáverom (z bromobutylovej gumy), s obsahom 200 mg certolizumab pegolu. Ochranný kryt ihly je zo styren-butadiénovej gumy, ktorá obsahuje derivát latexu z prírodného kaučuku (pozri časť 4.4).

Veľkosť balenia: 2 naplnené perá a 2 liehové tampóny.

Multibalenie obsahujúce 6 (3 balenia po 2) naplnených pier a 6 (3 balenia po 2) liehových tampónov.

Multibalenie obsahujúce 10 (5 balení po 2) naplnených pier a 10 (5 balení po 2) liehových tampónov.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Obsiahle pokyny na prípravu a podanie Cimzie v naplnenom pere sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

Tento liek je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brusel
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/09/544/005

EU/1/09/544/006

EU/1/09/544/007

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1. október 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. máj 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

30. 01. 2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Cimzia 200 mg injekčný roztok v náplni do dávkovacieho zariadenia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá náplň do dávkovacieho zariadenia obsahuje 200 mg certolizumab pegolu v jednom ml.

Certolizumab pegol je Fab' fragment rekombinantnej, humanizovanej protilátky proti tumor nekrotizujúcemu faktoru alfa (TNF α) získaný z *Escherichia coli* a konjugovaný s polyetylén glykolom (PEG).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry až opalizujúci, bezfarebný až žltý roztok. pH roztoku je približne 4,7.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Cimzia, v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaná na:

- liečbu stredne závažnej až závažnej aktívnej reumatoidnej artritídy (RA) u dospelých pacientov, keď je odpoveď na antireumatiká modifikujúce ochorenie (DMARD –Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), vrátane MTX, nedostatočná. Cimzia sa môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie MTX, alebo keď pokračovanie v liečbe MTX nie je vhodné.
- liečbu závažnej, aktívnej a progresívnej formy RA u dospelých, doteraz neliečených MTX alebo inými DMARD.

Preukázalo sa, že Cimzia znižuje mieru progresie poškodenia kĺbov meranú röntgenologicky a zlepšuje fyzickú funkciu, keď sa podáva v kombinácii s MTX.

Axiálna spondylartritída

Cimzia je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so závažnou aktívnou axiálnou spondylartritídou, ktorú tvorí:

Ankylozujúca spondylitída (AS) (známa aj ako rádiograficky potvrdená axiálna spondylartritída)

Dospelí pacienti so závažnou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, u ktorých nedošlo k primeranej odpovedi na nesteroidné antiflogistiká (NSA) alebo ktorí ich netolerujú.

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS (známa aj ako axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu)

Dospelí pacienti so závažnou aktívnou axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, avšak s objektívnymi prejavmi zápalu a to zvýšeným C-reaktívnym proteínom (CRP) a/alebo podľa vyšetrenia magnetickou rezonanciou (MR), u ktorých nedošlo k primeranej odpovedi na NSA alebo ktorí ich netolerujú.

Psoriatická artritída

Cimzia, v kombinácii s MTX, je indikovaná na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých, keď je odpoveď na liečbu DMARD nedostatočná.

Cimzia sa môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie metotrexátu, alebo keď pokračovanie v liečbe metotrexátom nie je vhodné.

Ložisková psoriáza

Cimzia je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí potrebujú systémovú liečbu.

Podrobnosti o terapeutických účinkoch, pozri časť 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár - špecialista so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je indikovaná Cimzia, ktorý bude dohliadať na priebeh liečby. Pacienti majú dostať špeciálnu kartičku s pripomenutiami.

Dávkovanie

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída, axiálna spondylartritída, ložisková psoriáza

Nárazová dávka

Odporúčaná začiatková dávka Cimzie pre dospelých pacientov je 400 mg (podávaná vo forme dvoch 200 mg subkutánných injekcií) v 0., 2. a 4. týždni. Ak je to vhodné, s podávaním metotrexátu sa má pri reumatoidnej artritíde a psoriatickej artritíde pokračovať počas liečby Cimziou.

Udržiavacia dávka

Reumatoidná artritída

Po začiatkovej dávke je odporúčaná udržiavacia dávka Cimzie u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou 200 mg každé 2 týždne. Po potvrdení klinickej odpovede sa môže zväziť alternatívne udržiavacie dávkovanie 400 mg každé 4 týždne. Ak je to vhodné, s podávaním MTX sa má pokračovať počas liečby Cimziou.

Axiálna spondylartritída

Po začiatkovej dávke je odporúčaná udržiavacia dávka Cimzie u dospelých pacientov s axiálnou spondylartritídou 200 mg každé 2 týždne alebo 400 mg každé 4 týždne. Po najmenej 1 roku liečby Cimziou sa u pacientov s pretrvávajúcou remisiou môže zväziť zníženie udržiavacej dávky na 200 mg každé 4 týždne (pozri časť 5.1).

Psoriatická artritída

Po začiatkovej dávke je odporúčaná udržiavacia dávka Cimzie u dospelých pacientov s psoriatickou artritídou 200 mg každé 2 týždne. Po potvrdení klinickej odpovede sa môže zväziť alternatívne udržiavacie dávkovanie 400 mg každé 4 týždne. Ak je to vhodné, s podávaním MTX sa má pokračovať počas liečby Cimziou.

Pre indikácie uvedené vyššie dostupné údaje ukazujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie v liečbe sa má starostlivo prehodnotiť u pacientov, u ktorých sa nepreukázal žiadny prospech z liečby počas prvých 12 týždňov liečby.

Ložisková psoriáza

Po počiatkovej dávke udržiavacia dávka Cimzie u dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou je 200 mg každé 2 týždne. Dávka 400 mg každé 2 týždne sa môže zväziť u pacientov s nedostatočnou odpoveďou (pozri časť 5.1).

Podľa dostupných údajov od dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou sa klinická odpoveď zvyčajne dosiahne do 16 týždňov od začatia liečby. Pokračovanie v liečbe sa má starostlivo prehodnotiť u pacientov, u ktorých sa nepreukázal žiadny prínos z liečby do prvých 16 týždňov liečby. U niektorých pacientov s počiatočnou čiastočnou odpoveďou sa pri pokračovaní v liečbe po uplynutí 16 týždňov môže stav zlepšiť.

Vynechanie dávky

Pacientom, ktorí vynechali dávku, treba odporučiť, aby si aplikovali injekčne ďalšiu dávku Cimzie, hneď ako si spomenú a potom pokračovali v injekčnej aplikácii nasledujúcich dávok tak, ako boli poučení.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia (< 18 rokov)

Bezpečnosť a účinnosť Cimzie u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Nie je potrebná žiadna úprava dávky. Farmakokinetické analýzy populácie nepreukázali žiadny vplyv veku (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek a pečene

V týchto populáciách pacientov sa Cimzia neskúmala. Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania pre dávkovanie (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Celý obsah (1 ml) náplne do dávkovacieho zariadenia sa podáva pomocou elektromechanického injekčného zariadenia avia určeného len na subkutánnu injekciu. K vhodným miestam pre aplikáciu injekcie patria stehno alebo brucho.

Cimzia injekčný roztok v náplni do dávkovacieho zariadenia je určená pre jednorazové použitie elektromechanickým injekčným zariadením avia. Po príslušnom zaškolení v technike injekcie si pacienti môžu sami aplikovať injekciu pomocou elektromechanického injekčného zariadenia s jednorazovou náplňou do dávkovacieho zariadenia, ak sa ich lekár rozhodne, že je to vhodné a s následným lekársym dohľadom podľa potreby. Lekár by mal s pacientom prediskutovať, ktorá forma podania injekcie je najvhodnejšia.

Počiatočná verzia (dávkovacieho) injekčného zariadenia avia nepodporuje podávanie udržiavacej dávky 400 mg každé 2 týždne (ložisková psoriáza) alebo zníženej udržiavacej dávky 200 mg každé 4 týždne (axiálna spondylartritída). Lekárovi sa odporúča používať verziu avia Connect injekčného zariadenia avia alebo iné formy u pacientov, ktorým sa podávajú tieto udržiavacie dávky.

Pri podávaní sa majú dodržiavať pokyny na použitie uvedené na konci písomnej informácie pre používateľa a v Návoде na použitie elektromechanického injekčného zariadenia avia.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, ako sú sepsa alebo oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Stredne závažné až závažné srdcové zlyhanie (NYHA trieda III/IV) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Pred liečbou Cimziou, počas nej a po jej skončení sa musia u pacientov starostlivo sledovať prejavy a príznaky infekcií, vrátane tuberkulózy. Pretože eliminácia certolizumab pegolu môže trvať až do 5 mesiacov, sledovanie má pokračovať aj počas tohto obdobia (pozri časť 4.3).

Liečba Cimziou sa nesmie začať u pacientov s klinicky významnou aktívnou infekciou, vrátane chronických alebo lokalizovaných infekcií, pokiaľ nie je infekcia zvládnutá (pozri časť 4.3).

Pacientov, u ktorých sa objavila nová infekcia v priebehu liečby Cimziou, je potrebné starostlivo sledovať. Ak sa u pacienta vyskytne nová závažná infekcia, podávanie Cimzie sa má prerušiť, pokiaľ nie je táto infekcia zvládnutá. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia Cimzie u pacientov s opakovanou alebo oportúnnou infekciou v anamnéze alebo s prebiehajúcimi ochoreniami, ktoré môžu pacientov predisponovať na infekcie, vrátane súbežného používania imunosupresívnych liekov.

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa nemusia prejavovať typické príznaky infekcie, vrátane horúčky, z dôvodu ich ochorenia a súbežne podávaných liekov. Preto je skoré odhalenie akejkoľvek infekcie, predovšetkým atypických klinických prejavov závažnej infekcie, veľmi dôležité, aby sa minimalizovalo oneskorenie diagnostiky a začiatku liečby.

U pacientov, ktorí používajú Cimziu, boli hlásené závažné infekcie, vrátane sepsy a tuberkulózy (vrátane miliárneho, diseminovaného a mimoplúcneho ochorenia) a oportúnne infekcie (napr. histoplazmóza, nokardia, kandidóza). Niektoré z týchto udalostí boli fatálne.

Tuberkulóza

Pred začiatkom liečby Cimziou sa musia všetci pacienti vyšetriť na aktívnu alebo inaktívnu (latentnú) tuberkulóznú infekciu. Toto vyšetrenie má obsahovať podrobnú lekársku anamnézu u pacientov s tuberkulózou v osobnej anamnéze, s možnou predchádzajúcou expozíciou iným jedincom s aktívnou tuberkulózou a s predchádzajúcim a/alebo súčasným používaním imunosupresívnej liečby. U všetkých pacientov sa majú urobiť príslušné skriningové vyšetrenia, napr. tuberkulínový kožný test a röntgen hrudníka (je potrebné postupovať podľa miestnych odporúčaní). Odporúča sa, aby sa vykonanie týchto vyšetrení zaznamenalo v kartičke s pripomenutiami pre pacienta. Predpisujúcich lekárov to upozorní na riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulínového kožného testu, najmä u pacientov, ktorí sú závažne chorí alebo majú oslabený imunitný systém.

V prípade, že je aktívna tuberkulóza diagnostikovaná pred liečbou alebo počas nej, liečba Cimziou sa nesmie začať a musí sa prerušiť (pozri časť 4.3).

Pri podozrení na inaktívnu („latentnú“) tuberkulózu sa treba poradiť s lekárom s kvalifikáciou v liečbe tuberkulózy. Vo všetkých prípadoch popísaných nižšie sa má veľmi dôkladne zvážiť pomer prínosu a rizika liečby Cimziou.

Ak sa stanoví diagnóza latentnej tuberkulózy, musí sa pred začiatkom liečby Cimziou začať príslušná antituberkulózná liečba v súlade s miestnymi odporúčaniami.

Použitie antituberkulóznej liečby sa má zvážiť tiež pred začatím liečby Cimziou u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v predchádzajúcej anamnéze, u ktorých nie je možné potvrdiť adekvátny priebeh liečby a u pacientov s významnými rizikovými faktormi tuberkulózy, napriek negatívnemu vyšetreniu na latentnú tuberkulózu. Biologické testy pre skrining tuberkulózy sa majú zvážiť pred začiatkom liečby Cimziou, ak existuje možnosť výskytu latentnej tuberkulóznej infekcie, bez ohľadu na BCG vakcináciu.

Napriek predchádzajúcej alebo súbežnej profylaktickej antituberkulózne liečbe sa u pacientov liečených antagonistami TNF, vrátane Cimzie, vyskytli prípady aktívnej tuberkulózy. U niektorých pacientov úspešne liečených na aktívnu tuberkulózu sa opätovne vyvinula tuberkulóza počas liečby Cimziou.

Pacientov je potrebné poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc v prípade, že sa u nich počas liečby Cimziou alebo po jej skončení objavia prejavy/príznaky pripomínajúce tuberkulóznu infekciu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chudnutie/zníženie hmotnosti, horúčka nízkeho stupňa, ľahostajnosť).

Reaktivácia vírusu hepatitídy typu B (HBV)

U pacientov liečených antagonistom TNF vrátane certolizumab pegolu, ktorí sú chronickými nosičmi tohto vírusu (t.j. pozitívny povrchový antigén) sa objavila reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady mali fatálny následok.

Pred začatím liečby Cimziou sa majú pacienti vyšetriť na infekciu HBV. Pacientom s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom so skúsenosťami v liečbe hepatitídy B.

U nosičov HBV, ktorí si vyžadujú liečbu Cimziou, je potrebné počas liečby a niekoľko mesiacov po skončení liečby starostlivo sledovať výskyt znakov a príznakov aktívnej infekcie HBV. Nie sú dostupné dostatočné údaje o liečbe pacientov, ktorí sú nosičmi HBV a dostávajú antivírusovú liečbu v kombinácii s liečbou TNF-antagonistom na prevenciu reaktivácie HBV. U pacientov, u ktorých sa vyvinula reaktivácia HBV, je potrebné ukončiť podávanie Cimzie a má sa začať účinná antivírusová liečba s príslušnou podpornou liečbou.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

Potenciálna úloha liečby antagonistom TNF v rozvoji malignít nie je známa. Pri zvažovaní liečby antagonistom TNF u pacientov s malignitou v anamnéze alebo pri zvažovaní pokračovania v liečbe u pacientov, u ktorých sa rozvinula malignita, je potrebná opatrnosť.

Pri súčasných znalostiach nie je možné vylúčiť možné riziko rozvoja lymfómov, leukémie alebo iných malignít u pacientov liečených s antagonistom TNF.

V klinických štúdiách s Cimziou a inými antagonistami TNF bolo hlásených viac prípadov lymfómov a iných malignít medzi pacientmi užívajúcimi antagonistu TNF ako u kontrolných pacientov užívajúcich placebo (pozri časť 4.8). Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených antagonistom TNF zaznamenali prípady leukémie. Existuje zvýšené riziko lymfómu a leukémie v pozadí u pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhotrvajúcim, vysoko aktívnym, zápalovým ochorením, ktoré komplikuje odhad rizika.

Neboli vykonané žiadne štúdie, ktoré zahŕňajú pacientov s anamnézou malignity alebo štúdie, v ktorých liečba pokračovala u pacientov, u ktorých sa rozvinula malignita počas liečby Cimziou.

Kožné karcinómy

U pacientov liečených antagonistami TNF vrátane certolizumab pegolu sa zaznamenal melanóm a karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.8). Odporúča sa pravidelné vyšetrenie kože, hlavne u pacientov s rizikovými faktormi pre kožný karcinóm.

Malignita u detí

U detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených antagonistami TNF (začiatok liečby vo veku ≤ 18 rokov) sa po uvedení lieku na trh zaznamenali malignity, niekedy fatálne. Približne polovica prípadov boli lymfómy. Ďalšie prípady predstavovali rôzne druhy rozličných malignít a patrili medzi ne zriedkavé malignity zvyčajne súvisiace s imunosupresiou. Riziko rozvoja malignít u detí a dospievajúcich liečených antagonistami TNF nemožno vylúčiť.

U pacientov liečených antagonistami TNF sa po uvedení lieku na trh zaznamenali prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu (hepatosplenic T-cell lymphoma - HSTCL). Tento zriedkavý typ T-bunkového lymfómu má veľmi agresívny priebeh ochorenia a zvyčajne je smrteľný.

Väčšina hlásených prípadov s antagonistami TNF sa vyskytovala u dospievajúcich a mladých dospelých mužov s Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou. Takmer všetci títo pacienti užívali liečbu imunosupresívami azatioprinom a/alebo 6-merkaptopurínom súbežne s antagonistom TNF počas diagnózy alebo pred ňou. Riziko vývoja hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených Cimziou nemožno vylúčiť.

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)

V prieskumnej klinickej štúdií hodnotiacej používanie iného antagonistu TNF, infliximabu, bolo u pacientov so stredne závažnou až závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) liečených infliximabom hlásených viac malignít, najmä v pľúcach alebo v hlave a krku, v porovnaní s kontrolnými pacientmi. Všetci pacienti mali silné fajčenie v anamnéze. Preto pri používaní ktoréhokoľvek antagonistu TNF u pacientov so CHOCHP je potrebná opatrnosť, rovnako ako u pacientov so zvýšeným rizikom malignít z dôvodu silného fajčenia.

Kongestívne srdcové zlyhanie

Cimzia je kontraindikovaná v prípade stredne závažného alebo závažného srdcového zlyhania (pozri časť 4.3). V klinickej štúdií s iným antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania a zvýšená mortalita v dôsledku kongestívneho srdcového zlyhania. Rovnako boli prípady kongestívneho srdcového zlyhania hlásené aj u pacientov s reumatoidnou artritídou liečených Cimziou. U pacientov s miernym srdcovým zlyhaním (I/II trieda NYHA) sa má Cimzia používať opatrne. U pacientov, u ktorých sa objavia nové príznaky kongestívneho srdcového zlyhania alebo sa existujúce príznaky zhoršia, sa liečba Cimziou musí prerušiť.

Hematologické reakcie

Hlásenia o pancytopenii, vrátane aplastickej anémie, boli pri antagonistoch TNF zriedkavé. V súvislosti s Cimziou boli hlásené nežiaduce reakcie hematologického systému, vrátane medicínsky významnej cytopénie (napr. leukopénia, pancytopenia, trombocytopenia) (pozri časť 4.8). Je potrebné upozorniť všetkých pacientov, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich počas liečby Cimziou objavia prejavy a príznaky pripomínajúce krvnú dyskráziu alebo infekciu (napr. pretrvávajúca horúčka, podliatiny, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými významnými hematologickými abnormalitami sa má zväziť prerušenie liečby Cimziou.

Neurologické udalosti

Používanie antagonistov TNF bolo v zriedkavých prípadoch spájané s novým nástupom alebo exacerbáciou klinických symptómov a/alebo rádiograficky potvrdeným demyelinizačným ochorením, vrátane sklerózy multiplex. U pacientov s preexistujúcim demyelinizačným ochorením alebo s jeho nedávnym nástupom je potrebné pred začatím liečby Cimziou starostlivo zväziť prínosy a riziká liečby antagonistom TNF. U pacientov liečených Cimziou boli hlásené zriedkavé prípady neurologických porúch, vrátane záchvatovej poruchy, neuritídy a periférnej neuropatie.

Precitlivosť

Po podaní Cimzie boli zriedkavo hlásené závažné reakcie z precitlivosti. Niektoré z týchto reakcií sa vyskytli po prvom podaní Cimzie. Ak sa vyskytnú závažné reakcie, podávanie Cimzie sa má okamžite prerušiť a začať príslušná liečba.

Údaje o používaní Cimzie u pacientov, u ktorých sa vyskytla závažná reakcia precitlivosti na iného antagonistu TNF sú obmedzené, u týchto pacientov je potrebná opatrnosť.

Citlivosť na latex

Ochranný kryt ihly, ktorý sa nachádza vo vnútri odnímateľného chrániča ihly dávkovacieho zariadenia Cimzia, obsahuje derivát latexu z prírodného kaučuku (pozri časť 6.5).

Kontakt s latexom z prírodného kaučuku môže vyvolať závažné alergické reakcie u jedincov citlivých na latex. Doposiaľ nebola zistená žiadna prítomnosť antigénneho latexového proteínu v odnímateľnom chrániči ihly dávkovacieho zariadenia Cimzia. Napriek tomu, potenciálne riziko reakcií z precitlivosti nemôže byť úplne vylúčené u osôb citlivých na latex.

Imunosupresia

Pretože tumor nekrotizujúci faktor (TNF) sprostredkováva zápal a modifikuje bunkové imunitné odpovede, pre antagonisty TNF, vrátane Cimzie, existuje možnosť, že spôsobia imunosupresiu, pričom ovplyvnia ochranu hostiteľa proti infekciám a malignitám.

Autoimunita

Liečba Cimziou môže vyvolať tvorbu antinukleárných protilátok (ANP) a menej často môže viesť k vzniku syndrómu, ktorý je podobný lupusu (pozri časť 4.8). Vplyv dlhodobej liečby Cimziou na rozvoj autoimunitných ochorení nie je známy. Ak sa po liečbe Cimziou u pacienta objavia symptómy pripomínajúce syndróm podobný lupusu, liečba sa musí prerušiť. Cimzia sa neskúmala špeciálne v populácii pacientov s lupusom (pozri časť 4.8).

Vakcinácie

Pacienti liečení Cimziou môžu byť očkovaní, s výnimkou očkovania živými vakcínami. Nie sú dostupné žiadne údaje o odpovedi na očkovanie živými vakcínami alebo na sekundárny prenos infekcie živými vakcínami u pacientov liečených Cimziou. Živé vakcíny sa nemajú podávať súbežne s Cimziou.

V placebom kontrolovanej klinickej štúdiu u pacientov s reumatoidnou artritídou sa pozorovala rovnaká protilátková odpoveď medzi liečebnými skupinami s Cimziou a s placebom pri podávaní pneumokokovej polysacharidovej vakcíny a chrípkovej vakcíny súbežne s Cimziou. Pacienti liečení Cimziou a súbežne metotrexátom mali nižšiu humorálnu odpoveď v porovnaní s pacientmi liečenými samotnou Cimziou. Klinický význam tohto nie je známy.

Súbežné používanie s inými biologickými látkami

Závažné infekcie a neutropénia boli hlásené v klinických štúdiách so súbežným používaním anakinry (antagonista interleukínu-1) alebo abataceptu (modulátor CD28) a iných antagonistov TNF, etanerceptu, ktoré však nepredstavovali žiadny ďalší prínos v porovnaní s liečbou samotným antagonistom TNF. Vzhľadom na povahu nežiaducich udalostí pozorovaných pri kombinácii iného antagonistu TNF s liečbou abataceptom alebo anakinrou môže kombinácia anakinry alebo abataceptu a iných antagonistov TNF viesť k podobným toxicitám. Preto sa používanie certolizumab pegolu v kombinácii s anakinrou alebo abataceptom neodporúča (pozri časť 4.5).

Chirurgický výkon

U pacientov liečených Cimziou existujú s chirurgickými výkonmi obmedzené skúsenosti týkajúce sa bezpečnosti. Ak je plánovaný chirurgický výkon, je potrebné vziať do úvahy 14-dňový polčas certolizumab pegolu. Pacienta, u ktorého je nutný chirurgický výkon počas liečby Cimziou, je potrebné starostlivo sledovať kvôli výskytu infekcie a vykonať vhodné opatrenia.

Vyšetrenie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT)

U pacientov liečených Cimziou bola pozorovaná interferencia s niektorými koagulačnými vyšetreniami. Cimzia môže spôsobiť falošne zvýšené výsledky vyšetrenia aPTT u pacientov bez koagulačných anomálií. Tento vplyv bol pozorovaný pri teste na lupus antikoagulans (PTT-LA) a štandardných automatizovaných testoch aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (STA-PTT - Standard Target Activated Partial Thromboplastin time) od firmy Diagnostica Stago a testoch "HemosIL APTT-SP liquid" a "HemosIL lyophilized silica" od firmy Instrumentation Laboratories. Rovnako môžu byť ovplyvnené aj iné aPTT vyšetrenia. Neexistuje dôkaz o tom, že liečba Cimziou má vplyv na koaguláciu *in vivo*. Po podaní Cimzie pacientom sa má interpretácii abnormálnych výsledkov koagulačných vyšetrení venovať zvýšená pozornosť. Nebola pozorovaná interferencia s vyšetrením trombínového času (TT) a protrombínového času (PT).

Starší pacienti

V klinických štúdiách bol u pacientov vo veku ≥ 65 rokov zjavne vyšší výskyt infekcií ako u mladších pacientov, hoci skúsenosti sú obmedzené. Opatrnosť je potrebná pri liečbe starších pacientov a mimoriadnu opatrnosť je potrebné venovať výskytu infekcií.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežná liečba s metotrexátom, kortikosteroidmi, nesteroidnými aniflogistikami (NSAID – nonsteroidal anti-inflammatory drugs) a analgetikami nepreukázala žiadny vplyv na farmakokinetiku certolizumab pegolu vychádzajúc z farmakokinetickej analýzy populácie.

Kombinácia certolizumab pegolu a anakinry alebo abataceptu sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie Cimzie s metotrexátom nemá žiadny významný vplyv na farmakokinetiku metotrexátu. Pri porovnaní jednotlivých štúdií sa farmakokinetika certolizumab pegolu javila ako porovnateľná s farmakokinetikou pozorovanou predtým u zdravých jedincov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku ^{7*}

U žien vo fertilnom veku je potrebné zvážiť použitie primeranej antikoncepcie. U žien, ktoré plánujú otehotnieť, je potrebné zhodnotiť klinickú potrebu prebiehajúcej liečby Cimziou. Ak sa rozhodne o vylúčení Cimzie z tela pred počatím, je potrebné aby antikoncepcia pokračovala 5 mesiacov po poslednej dávke Cimzie (pozri časť 5.2).

Gravidita ^{8*}

Údaje u ľudí

Veľké množstvo údajov (viac ako 1 500 gravidít vystavených Cimzii počas prvého trimestra) z prospektívne hlásených gravidít so známymi výsledkami gravidity nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu. Prebieha nepretržitý zber údajov s hlásením prípadov v oblasti farmakovigilancie a s registrom gravidít.

V registri gravidít (štúdia OTIS) bol podiel významných vrodených defektov u živo narodených detí 15/132 (11,4 %) u žien liečených Cimziou aspoň počas prvého trimestra a 8/126 (6,3 %) u žien s rovnakými indikovanými ochoreniami, ktoré neboli liečené Cimziou (relatívne riziko 1,85; 95 % IS 0,74 až 4,60). Podobná súvislosť sa pozorovala u žien liečených Cimziou v porovnaní so ženami bez ochorenia v súlade so schválenými indikáciami Cimzie (podiel 10/126 [7,9 %] a relatívne riziko 1,65; 95 % IS 0,75 až 3,64). Nebol identifikovaný žiadny vzor významných ani menej významných defektov. Nezistili sa žiadne zreteľné rozdiely medzi skupinou liečenou Cimziou a oboma porovnávacími skupinami, pokiaľ ide o spontánny potrat, závažné alebo oportúnne infekcie, hospitalizáciu a nežiaduce reakcie na vakcínu, u detí, ktoré boli sledované až do veku 5 rokov. V skupine s Cimziou neboli hlásené žiadne prípady narodenia mŕtveho plodu ani ukončenia gravidity, kým v skupine nevystavenej ochoreniu boli hlásené 2 prípady narodenia mŕtveho plodu a 3 ukončenia gravidity. Na interpretáciu údajov môžu mať vplyv metodické obmedzenia štúdie vrátane malej veľkosti vzorky a nerandomizovaného dizajnu.

V klinickej štúdii u 21 žien, ktoré dostávali Cimziu počas gravidity, boli plazmatické koncentrácie certolizumabu pegolu v rozsahu koncentrácií pozorovanom u negravidných dospelých pacientok (pozri časť 5.2).

V klinickej štúdii bolo 16 žien liečených certolizumabom pegolom (200 mg každé 2 týždne alebo 400 mg každé 4 týždne) počas gravidity. Plazmatické koncentrácie certolizumabu pegolu namerané u 14 dojčiat pri narodení boli pod hranicou kvantifikácie (*Below the Limit of Quantification* – BLQ) pri 13 vzorkách, jedna bola 0,042 µg/ml s plazmatickým pomerom dojča/matka pri narodení 0,09 %. Vo 4. týždni a v 8. týždni boli všetky koncentrácie u dojčiat BLQ. Klinický význam nízkych hladín certolizumabu pegolu pre dojčatá nie je známy. Odporúča sa počkať

^{7*} Všímnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

^{8*} Všímnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

minimálne 5 mesiacov po podaní poslednej dávky Cimzie matke počas gravidity pred podaním živej alebo živej oslabenej vakcíny (napr. vakcína BCG), pokiaľ prínos vakcinácie zjavne neprevyšuje teoretické riziko podania živej alebo živej oslabenej vakcíny dojčatám.

Údaje u zvierat

Štúdie na zvieratách, v ktorých sa používal anti-rat TNF α hlodavcov, neodhalili žiadny dôkaz o poškodení fertility alebo poškodení plodu. Tieto informácie sú však nedostatočné čo sa týka reprodukčnej toxicity u ľudí (pozri časť 5.3). Z dôvodu jej inhibície TNF α by Cimzia podávaná počas gravidity mohla ovplyvňovať normálnu imunitnú odpoveď u novorodenca.

Predklinické štúdie naznačujú nízku alebo zanedbateľnú úroveň placentárneho transferu homológneho Fab-fragmentu certolizumab pegolu (bez Fc oblasti) (pozri časť 5.3).

Cimzia sa má používať počas gravidity len v prípade, že je to klinicky potrebné. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Dojčenie

Cimzia sa môže používať počas dojčenia.

V klinickej štúdií bol u 17 dojčiacich žien liečených Cimziou pozorovaný minimálny transfer certolizumab pegolu z plazmy do materského mlieka. Percentuálny podiel materskej dávky certolizumab pegolu, ktorá prechádza na dojča počas 24 hodín, bol odhadnutý na 0,04 % až 0,30 %. Okrem toho, keďže certolizumab pegol je proteín, ktorý sa po perorálnom podaní rozkladá v gastrointestinálnom trakte, predpokladá sa, že absolútna biologická dostupnosť bude u dojčeného dieťaťa veľmi nízka.

Fertilita

Boli pozorované účinky na mieru motility spermíí a tendencia zníženého počtu spermíí u samcov hlodavcov, ktoré však nemali dopad na ich fertilitu (pozri časť 5.3).

V klinickej štúdií na zhodnotenie účinku certolizumab pegolu na parametre kvality semena bolo 20 zdravých mužov randomizovaných na aplikáciu jednorazovej subkutánnej dávky 400 mg certolizumab pegolu alebo placebo. Počas 14-týždňového sledovania sa nepozorovali žiadne účinky liečby certolizumab pegolom na parametre kvality semena v porovnaní s placebom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Cimzia môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Cimzie sa môže objaviť závrat (vrátane vertiga, poruchy videnia a vyčerpanosti) (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Reumatoidná artritída

Cimzia bola skúmaná u 4 049 pacientov s reumatoidnou artritídou v kontrolovaných a nezaslepených štúdiách po dobu až 92 mesiacov.

V placebom kontrolovaných štúdiách mali pacienti používajúci Cimziu približne 4-krát dlhšie trvanie expozície v porovnaní s pacientmi v placebovej skupine. Tento rozdiel v expozícii je predovšetkým spôsobený tým, že u pacientov užívajúcich placebo bola vyššia pravdepodobnosť skorého prerušenia štúdie. Okrem toho, v štúdiách RA-I a RA-II bolo prerušenie štúdie povinné pre pacientov bez odpovede v 16. týždni, z ktorých väčšina užívala placebo.

Počas kontrolovaných štúdií bol podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu z dôvodu nežiaducich udalostí, 4,4 % u pacientov liečených Cimziou a 2,7 % u pacientov liečených placebom.

Najčastejšie nežiaduce reakcie patrili do triedy orgánových systémov Infekcie a nákazy, hlásené u 14,4 % pacientov liečených Cimziou a 8,0 % pacientov liečených placebom, do triedy Celkové poruchy a reakcie v mieste podania, hlásené u 8,8 % pacientov liečených Cimziou a 7,4 % pacientov liečených placebom a do triedy Poruchy kože a podkožného tkaniva, hlásené u 7,0 % pacientov liečených Cimziou a u 2,4 % pacientov liečených placebom.

Axiálna spondylartritída

Cimzia sa najprv skúmala u 325 pacientov s aktívnou axiálnou spondylartritídou (vrátane ankylozujúcej spondylitídy a axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu) v AS001 klinickej štúdií počas až 4 rokov, ktorá zahŕňala 24 týždňov trvajúcu, placebom kontrolovanú fázu, po ktorej nasledovala 24 týždňov trvajúca zaslepená fáza a 156 týždňov trvajúca otvorená fáza. Cimzia sa potom skúmala u 317 pacientov s axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu v placebom kontrolovanej štúdií počas 52 týždňov (AS0006). Cimzia sa takisto skúmala u pacientov s axiálnou spondylartritídou (vrátane ankylozujúcej spondylitídy a axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu) v klinickej štúdií trvajúcej najviac 96 týždňov, ktorá zahŕňala 48-týždňovú, nezaslepenú úvodnú fázu „run-in“ (N = 736), po ktorej nasledovala 48-týždňová placebom kontrolovaná fáza (N = 313) u pacientov s pretrvávajúcou remisiou (C-OPTIMISE). Cimzia sa takisto skúmala v 96-týždňovej otvorenej štúdií u 89 pacientov s axiálnou spondylartritídou so zdokumentovanými prepuknutiami anteriornej uveitídy v anamnéze. Vo všetkých 4 štúdiách sa bezpečnostný profil u týchto pacientov zhodoval s bezpečnostným profilom u reumatoidnej artritídy a s predchádzajúcimi skúsenosťami s Cimziou.

Psoriatická artritída

Cimzia sa skúmala u 409 pacientov s psoriatickou artritídou v PsA001 klinickej štúdií počas až 4 rokov, ktorá zahŕňala 24 týždňov trvajúcu, placebom kontrolovanú fázu, po ktorej nasledovala 24 týždňov trvajúca zaslepená fáza a 168 týždňov trvajúca otvorená fáza. Bezpečnostný profil u pacientov s psoriatickou artritídou liečených Cimziou bol zhodný s bezpečnostným profilom pri reumatoidnej artritíde a s predchádzajúcimi skúsenosťami s Cimziou.

Ložisková psoriáza

Cimzia sa skúmala u 1 112 pacientov s psoriázou v kontrolovaných a nezaslepených klinických skúšaníach po dobu najviac 3 rokov. V rámci programu III. fázy po počiatocnom a udržiavacom období nasledovalo 96-týždňové obdobie nezaslepenej liečby (pozri časť 5.1). Profil dlhodobej bezpečnosti 400 mg dávky Cimzie podávanej každé 2 týždne a 200 mg dávky Cimzie podávanej každé 2 týždne bol celkovo podobný a zodpovedal predchádzajúcim skúsenostiam s Cimziou.

Počas kontrolovaných klinických skúšaní bol po 16. týždni podiel pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami 3,5 % pri Cimzii a 3,7 % pri placebe.

Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu z dôvodu nežiaducich udalostí v kontrolovaných klinických skúšaníach, bol 1,5 % u pacientov liečených Cimziou a 1,4 % u pacientov liečených placebom.

Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené po 16. týždni patrili do triedy orgánových systémov Infekcie a nákazy, hlásené u 6,1 % pacientov liečených Cimziou a u 7 % pacientov liečených placebom, do triedy Celkové poruchy a reakcie v mieste podania, hlásené u 4,1 % pacientov liečených Cimziou a u 2,3 % pacientov liečených placebom, a do triedy Poruchy kože a podkožného tkaniva, hlásené u 3,5 % pacientov liečených Cimziou a u 2,8 % pacientov liečených placebom.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie vychádzajúce primárne z reakcií v placebom kontrolovaných klinických skúšaníach a z prípadov po uvedení lieku na trh s minimálne možnou súvislosťou s Cimziou sú uvedené v tabuľke 1 nižšie podľa frekvencie a triedy orgánových systémov. Frekvencie kategórií sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Časté	bakteriálne infekcie (vrátane abscesu), vírusové infekcie (vrátane herpesu zoster, papilomavírusu, chrípky)
	Menej časté	sepsa (vrátane multiorgánového zlyhania, septického šoku), tuberkulóza (vrátane miliárneho, diseminovaného a extrapulmonálneho ochorenia), mykotické infekcie (vrátane oportúnnych)
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Menej časté	malignity krvi a lymfatického systému (vrátane lymfómu a leukémie), tumory solídnych orgánov, nemelanómové karcinómy kože, prekancerózne lézie (vrátane orálnej leukoplakie, névu z melanocytov), benígne tumory a cysty (vrátane papilómu kože)
	Zriedkavé	gastrointestinálne tumory, melanóm
	Neznáme	karcinóm z Merkelových buniek*, Kaposiho sarkóm
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	eozinofilné poruchy, leukopénia (vrátane neutropénie, lymfopénie)
	Menej časté	anémia, lymfadenopatia, trombocytopénia, trombocytóza
	Zriedkavé	pancytopenia, splenomegália, erytrocytóza, abnormálna morfológia bielych krviniek
Poruchy imunitného systému	Menej časté	vaskulitídy, lupus erythematosus, precitlivenosť na lieky (vrátane anafylaktického šoku), alergické poruchy, pozitívne autoprotilátky
	Zriedkavé	angioneurotický edém, sarkoidóza, sérová choroba, panikulitída (vrátane nodózneho erytému), zhoršenie príznakov dermatomyozitídy**
Poruchy endokrinného systému	Zriedkavé	poruchy štítnej žľazy
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	nerovnováha elektrolytov, dyslipidémia, poruchy chuti do jedla, zmeny telesnej hmotnosti
	Zriedkavé	hemosideróza
Psychické poruchy	Menej časté	úzkosť a poruchy nálady (vrátane súvisiacich symptómov)
	Zriedkavé	pokus o samovraždu, delírium, duševná porucha
Poruchy nervového systému	Časté	bolesti hlavy (vrátane migrény), zmyslové anomálie
	Menej časté	periférne neuropatie, závrat, tremor
	Zriedkavé	záchvat, zápal kranialneho nervu, porucha koordinácie alebo rovnováhy
	Neznáme	skleróza multiplex*, Guillainov-Barrého syndróm*
Poruchy oka	Menej časté	porucha zraku (vrátane zhoršeného videnia), zápal oka a očného viečka, porucha slzenia
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	tinnitus, vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	kardiomyopatie (vrátane srdcového zlyhania), ischemické koronárne arteriálne poruchy, arytmie (vrátane atriálnej fibrilácie), palpitácie
	Zriedkavé	perikarditída, atrioventrikulárna blokáda
Poruchy ciev	Časté	hypertenzia
	Menej časté	hemorágia alebo krvácanie (na ktoromkoľvek mieste), hyperkoagulácia (vrátane tromboflebitídy, pľúcnej embólie), synkopa, edém (vrátane

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
		periférneho, faciálneho), ekchymózy (vrátane hematómu, petechií)
	Zriedkavé	cerebrovaskulárna príhoda, arterioskleróza, Raynaudov fenomén, livedo reticularis, telangiektázia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	astma a s ňou súvisiace symptómy, pleurálny výpotok a symptómy, kongescia a zápal respiračného traktu, kašeľ
	Zriedkavé	intersticiálna pľúcna choroba, pneumonitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	nevoľnosť
	Menej časté	ascites, gastrointestinálna ulcerácia a perforácia, zápal gastrointestinálneho traktu (na ktoromkoľvek mieste), stomatitída, dyspepsia, abdominálna distenzia, orofaryngeálna suchosť
	Zriedkavé	odynofágia, hypermotilita
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	hepatitída (vrátane zvýšenej hladiny pečeňových enzýmov)
	Menej časté	hepatopatia (vrátane cirhózy), cholestáza, zvýšená hladina bilirubínu v krvi
	Zriedkavé	cholelitiáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka
	Menej časté	alopécia, nový nástup alebo zhoršenie psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulózne psoriázy) a s ňou súvisiace ochorenia, dermatitída a ekzém, porucha potnej žľazy, kožný vred, fotosenzitivita, akné, zmeny sfarbenia kože, suchá koža, poruchy nechtov a nechtového lôžka
	Zriedkavé	exfoliácia a deskvamácia kože, bulózne ochorenia, porucha štruktúry vlasov, Stevens-Johnsonov syndróm**, multiformný erytém**, lichenoidné reakcie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	svalové poruchy, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	porucha funkcie obličiek, krv v moči, symptómy močového mechúra a močovej rúry
	Zriedkavé	nefropatia (vrátane nefritídy)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	poruchy menštruačného cyklu a krvácania maternice (vrátane amenorey), poruchy prsníkov
	Zriedkavé	sexuálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	pyrexia, bolesť (na ktoromkoľvek mieste), asténia, pruritus (na ktoromkoľvek mieste), reakcie v mieste vpichu
	Menej časté	zimnica, ochorenie podobné chrípke, zmena vnímania teploty, nočné potenie, návaly tepla
	Zriedkavé	fistula (na akomkoľvek mieste)
Laboratorne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, predĺženie času koagulácie
	Zriedkavé	zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	kožné poranenia, zhoršené hojenie

*Tieto udalosti sa týkali triedy antagonistov TNF, ale výskyt v súvislosti s certolizumab pegolom nie je známy.

**Tieto udalosti sa týkali triedy antagonistov TNF.

V iných indikáciách boli v súvislosti s Cimziou pozorované menej často ďalšie nasledujúce nežiaduce reakcie: gastrointestinálna stenóza a obštrukcie, zhoršenie celkového zdravotného stavu, spontánny potrat a azoospermia.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou bola miera incidencie nových prípadov infekcií u všetkých pacientov liečených Cimziou 1,03 na pacientorok a u pacientov liečených placebom 0,92 na pacientorok. Z infekcií boli zastúpené predovšetkým infekcie horných dýchacích ciest, infekcie močového traktu a infekcie dolných dýchacích ciest a herpetické vírusové infekcie (pozri časti 4.3 a 4.4).

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách zameraných na reumatoidnú artritídu bolo v skupinách liečených Cimziou (0,07 na pacientorok; pri všetkých dávkach) viac nových prípadov závažnej infekcie v porovnaní s placebom (0,02 na pacientorok). Medzi najčastejšie závažné infekcie patrili pneumónia, tuberkulózne infekcie. Medzi závažné infekcie patrili aj invazívne oportúnne infekcie (napr. pneumocystóza, mykotická ezofagitída, nokardióza a diseminovaný herpes zoster). Neexistuje dôkaz o zvýšenom riziku infekcií pri nepretržitej expozícii v priebehu času (pozri časť 4.4).

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní zameraných na psoriázu bola miera incidencie nových prípadov infekcií u všetkých pacientov liečených Cimziou 1,37 na pacientorok a u pacientov liečených placebom 1,59 na pacientorok. Z infekcií boli zastúpené predovšetkým infekcie horných dýchacích ciest a vírusové infekcie (vrátane herpetických infekcií). Incidencia závažných infekcií u pacientov liečených Cimziou bola 0,02 na pacientorok. U pacientov liečených placebom neboli hlásené žiadne závažné infekcie. Nie sú žiadne dôkazy o zvýšenom riziku infekcií pri nepretržitej expozícii v priebehu času.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

S výnimkou nemelanómových nádorov kože bolo pozorovaných 121 malignít vrátane 5 prípadov lymfómu v klinických RA štúdiách s Cimziou, v ktorých bolo liečených celkovo 4 049 pacientov, čo predstavuje 9 277 pacientorokov. V klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou sa v súvislosti s Cimziou vyskytovali prípady lymfómu v rozsahu incidencie 0,05 na 100 pacientorokov a melanómu v rozsahu incidencie 0,08 na 100 pacientorokov (pozri časť 4.4). V klinickej štúdií fázy III s psoriatickou artritídou sa pozoroval aj jeden prípad lymfómu.

S výnimkou nemelanómových nádorov kože bolo pozorovaných 11 malignít vrátane 1 prípadu lymfómu v klinických skúšaní zameraných na Cimziu pri psoriáze, v ktorých bolo liečených celkovo 1 112 pacientov, čo predstavuje 2 300 pacientorokov.

Autoimunita

Z pacientov, ktorí boli na začiatku ANP negatívni, malo v pivotných štúdiách zameraných na reumatoidnú artritídu pozitívne ANP titre 16,7 % pacientov liečených Cimziou v porovnaní s 12,0 % pacientov v placebovej skupine. V rámci pacientov, ktorí mali na začiatku negatívne protilátky anti-dsDNA, u 2,2 % pacientov liečených Cimziou sa vyskytli pozitívne titre protilátok anti-dsDNA v porovnaní s 1,0 % pacientov v placebovej skupine. V oboch placebom kontrolovaných a nezaslepených následných klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou boli menej často hlásené prípady syndrómu podobného lupusu. Zriedkavo boli hlásené iné imunologicky sprostredkované ochorenia; príčinná súvislosť s Cimziou nie je známa. Vplyv dlhodobej liečby Cimziou na vývoj autoimunitných ochorení nie je známy.

Reakcie v mieste podania injekcie

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou sa reakcie v mieste podania injekcie vyskytovali u 5,8 % pacientov liečených Cimziou, ako je erytém, svrbenie, hematóm, bolesť, opuch alebo podliatina, v porovnaní s 4,8 % pacientov liečených placebom. Bolesť v mieste podania injekcie sa pozorovala u 1,5 % pacientov liečených Cimziou, pričom ani v jeden prípad nemal za následok prerušenie liečby.

Zvýšenie kreatínfosfokinázy

Frekvencia zvýšenia kreatínfosfokinázy (CPK) bola celkovo vyššia u pacientov s axSpA v porovnaní s RA populáciou. Frekvencia bola zvýšená u pacientov liečených placebom (2,8 % oproti 0,4 % v populácii s axSpA a RA, v uvedenom poradí), aj u pacientov liečených Cimziou (4,7 % oproti 0,8 % v populácii s axSpA a RA, v uvedenom poradí). Zvýšenie CPK v štúdií axSpA bolo väčšinou mierne až stredne závažné, prechodnej povahy a neznámeho klinického významu, pričom ani v jednom prípade toto zvýšenie neviedlo k vysadeniu liečby.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

Počas klinických štúdií sa nepozorovala žiadna toxicita limitujúca dávku. Podávané boli viacnásobné dávky až do 800 mg subkutánne a 20 mg/kg intravenózne. V prípade predávkovania sa odporúča u pacientov starostlivé sledovanie akýchkoľvek nežiaducich reakcií alebo účinku a okamžité začatie vhodnej symptomatickej liečby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory tumor nekrotizujúceho alfa faktora (TNF α), ATC kód: L04AB05

Mechanizmus účinku

Cimzia má vysokú afinitu k ľudskému TNF α a viaže sa s disociačnou konštantou (KD) 90 pM. TNF α je kľúčovým prozápalovým cytokínom s najdôležitejšou úlohou pri zápalových procesoch. Cimzia selektívne neutralizuje TNF α (IC₉₀ 4 ng/ml pre inhibíciu ľudského TNF α v *in vitro* hodnotení L929 fibrosarkómovej cytotoxicity u myši), ale neneutralizuje lymfotoxín α (TNF β).

Ukázalo sa, že Cimzia neutralizuje rozpustný ľudský TNF α spojený s membránami, spôsobom závislým od dávky. Inkubácia monocytov s Cimziou viedla k inhibícii lipopolysacharidmi (LPS) indukovanej produkcie TNF α a IL1 β v ľudských monocytoch, ktorá bola závislá od dávky.

Cimzia neobsahuje oblasť fragmentu schopného kryštalizácie (Fc), ktorá je zvyčajne súčasťou kompletnej protilátky a preto neviaže komplement ani nevyvoláva od protilátky závislú bunkami sprostredkovanú cytotoxicitu *in vitro*. Neindukuje apoptózu *in vitro* v ľudských monocytoch ani lymfocytoch pochádzajúcich z periférnej krvi, ani degranuláciu neutrofilov.

Klinická účinnosť

Reumatoidná artritída

Účinnosť a bezpečnosť Cimzie boli hodnotené v 2 randomizovaných, placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách u pacientov vo veku ≥ 18 rokov s aktívnou reumatoidnou artritídou diagnostikovanou podľa ACR (American College of Rheumatology) kritérií, RA-I (RAPID 1) a RA-II (RAPID 2). Každý pacient mal 9 alebo viac opuchnutých a citlivých kĺbov a trpel aktívnou RA minimálne 6 mesiacov pred začiatkom štúdie. V oboch štúdiách bola Cimzia podávaná subkutánne v kombinácii s perorálnym MTX počas minimálne 6 mesiacov v stabilných dávkach minimálne 10 mg týždenne po dobu 2 mesiacov. S používaním Cimzie v kombinácii s DMARD okrem MTX nie sú žiadne skúsenosti.

Účinnosť a bezpečnosť Cimzie boli hodnotené u dospelých pacientov doteraz neliečených liekmi zo skupiny DMARD (tzv. DMARD-naivní pacienti) s aktívnou reumatoidnou artritídou v randomizovanej, placebom kontrolovanej, dvojito zaslepenej klinickej štúdií (C-EARLY). V štúdií C-EARLY boli pacienti vo veku ≥ 18 rokov, ktorí mali ≥ 4 opuchnuté a bolestivé kĺby a diagnóza stredne závažnej až závažnej progresívnej reumatoidnej artritídy u nich musela byť stanovená v priebehu 1 roka (podľa definície klasifikačných kritérií ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) z roku 2010). Priemerný čas od diagnózy bol u pacientov vo východiskovom bode 2,9 mesiaca a neboli doteraz liečení pomocou DMARD (vrátane MTX). V ramene s Cimziou a v ramene s placebom bola liečba MTX začatá od 0. týždňa (10 mg/týždeň), dávka bola titrovaná až do maximálne tolerovanej dávky v 8. týždni (povolených min. 15 mg/týždeň, max. 25 mg/týždeň) a udržiavaná v priebehu štúdie (priemerná dávka MTX po 8. týždni bola pre placebo 22,3 mg/týždeň, pre Cimziu 21,1 mg/týždeň).

Tabuľka 2 Popis klinickej štúdie

Číslo štúdie	Počty pacientov	Aktívna schéma dávkovania	Ciele štúdie
RA-I (52 týždňov)	982	400 mg (v 0.,2.,4. týždni) s MTX 200 mg alebo 400 mg každé 2 týždne s MTX	Vyhodnotenie liečby prejavov a príznakov a inhibície štrukturálneho poškodenia. Súbežne primárne koncové ukazovatele: ACR 20 v 24. týždni a zmena z východiskovej hodnoty mTSS v 52. týždni
RA-II (24 týždňov)	619	400 mg (v 0.,2.,4. týždni) s MTX 200 mg alebo 400 mg každé 2 týždne s MTX	Vyhodnotenie liečby prejavov a príznakov a inhibície štrukturálneho poškodenia. Primárny výsledný ukazovateľ: ACR 20 v 24. týždni.
C-EARLY (do 52. týždňa)	879	400 mg (v 0., 2., 4. týždni) 200 mg každé 2 týždne s MTX	Vyhodnotenie liečby prejavov a príznakov a inhibície štrukturálneho poškodenia u DMARD-naivných pacientov. Primárny výsledný ukazovateľ: podiel subjektov s pretrvávajúcou remisiou* v 52. týždni

mTSS: modifikované TSS (Total Sharp Score)

*Pretrvávajúca remisia v 52. týždni je definovaná ako DAS28[ESR] $< 2,6$ v 40. týždni aj v 52. týždni.

Prejavy a príznaky

Výsledky klinických štúdií RA-I a RA-II sú uvedené v tabuľke 3. V oboch klinických štúdiách sa v porovnaní s placebom dosiahli štatisticky významne vyššie odpovede ACR 20 od 1. týždňa a ACR 50 od 2. týždňa. Odpovede pretrvávali až do 52. týždňa (RA-I) a 24. týždňa (RA-II). Zo 783 pacientov, ktorí boli na začiatku randomizovaní k aktívnej liečbe v RA-I, 508 ukončilo 52-týždňovú placebom kontrolovanú liečbu a zúčastnilo sa nezaslepeného predĺženia štúdie. Z nich 427 pacientov ukončilo 2-ročnú nezaslepenú následnú štúdiu a tak mali celkovú expozíciu Cimzii spolu 148 týždňov. Pozorovaná miera odpovede ACR 20 v tomto časovom bode bola 91 %. Zníženie (RA-I) z východiskovej hodnoty DAS28 (ESR) bolo tiež v porovnaní s

placebom významne vyššie ($p < 0,001$) v 52. týždni (RA-I) a 24. týždni (RA-II) a pretrvávalo počas 2 rokov v nezaslepenej predĺženej štúdií RA-I.

Tabuľka 3 ACR odpoveď v klinických štúdiách RA-I a RA-II

Odpoveď	Štúdia RA-I Kombinácia s metotrexátom (24 a 52 týždňov)		Štúdia RA-II Kombinácia s metotrexátom (24 týždňov)	
	Placebo + MTX N = 199	Cimzia 200 mg + MTX každé 2 týždne N = 393	Placebo + MTX N = 127	Cimzia 200 mg + MTX každé 2 týždne N = 246
ACR 20				
24. týždeň	14 %	59 %**	9 %	57 %**
52. týždeň	13 %	53 %**	N/A	N/A
ACR 50				
24. týždeň	8 %	37 %**	3 %	33 %**
52. týždeň	8 %	38 %**	N/A	N/A
ACR 70				
24. týždeň	3 %	21 %**	1 %	16 %*
52. týždeň	4 %	21 %**	N/A	N/A
Hlavná klinická odpoveď ^a .	1 %	13 %**		

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

^a. Hlavná klinická odpoveď je definovaná ako dosiahnutie odpovede ACR 70 pri každom hodnotení počas nepretržitého 6-mesačného obdobia.

p-hodnoty Waldovho testu sú uvedené na porovnanie terapií použitím logistickej regresie s faktormi pre liečbu a oblasť.

Percentuálna odpoveď založená na počte pacientov, ktorí prispeli údajmi (n) pre tento koncový a časový ukazovateľ, ktorý sa môže odlišovať od N.

Štúdia C-EARLY splnila svoje primárne a kľúčové sekundárne výsledné ukazovatele. Kľúčové výsledky zo štúdie sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4 Štúdia C-EARLY: percento pacientov s trvajúcou remisiou a trvajúcou nízkou aktivitou ochorenia v 52. týždni

Odpoveď	Placebo + MTX N= 213	Cimzia 200 mg + MTX N= 655
Pretrvávajúca remisia* (DAS28(ESR) <2,6 v 40. týždni aj 52. týždni)	15,0 %	28,9%**
Pretrvávajúca nízka aktivita ochorenia (DAS28(ESR) $\leq 3,2$ v 40. týždni aj v 52. týždni)	28,6 %	43,8%**

*Primárny výsledný ukazovateľ štúdie C-EARLY (do 52. týždňa)

Zostava úplnej analýzy, prirátanie nonrespondérov pre chýbajúce hodnoty.

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

p-hodnota bola odhadnutá z logistického regresného modelu s faktormi pre liečbu, miesto a dobu od diagnózy RA vo východiskovom stave (≤ 4 mesiace vs > 4 mesiace)

U pacientov v skupine Cimzia+MTX došlo k výraznejšej redukcii od východiskového stavu v DAS 28 (ESR) v porovnaní so skupinou placebo+MTX, ktorá bola pozorovaná už od 2. týždňa a pokračovala do 52. týždňa ($p < 0,001$ pri každej kontrole). Hodnotenia remisie (DAS 28 (ESR) <2,6), stavu nízkej aktivity ochorenia (DAS 28 (ESR) $\leq 3,2$) a ACR 50 a ACR 70 podľa kontrol ukázali, že liečba Cimzia+MTX viedla k rýchlejšej a výraznejšej odpovedi ako liečba PBO+MTX. Tieto výsledky u DMARD-naivných subjektov pretrvávali počas 52 týždňov liečby.

Rádiografická odpoveď

V RA-I bolo štrukturálne poškodenie kĺbu hodnotené rádiograficky v 52. týždni a vyjadrené ako zmena mTSS a jeho zložiek, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny (JSN – joint space narrowing score) v porovnaní s východiskovými hodnotami. Pacienti liečení Cimziou preukázali významne menšiu rádiografickú progresiu ako pacienti užívajúci placebo v 24. týždni a 52. týždni (pozri tabuľku 5). V placebovej skupine v 52. týždni bolo 52 % pacientov bez rádiografickej progresie (mTSS \leq 0,0) v porovnaní so 69 % v skupine liečenej Cimziou v dávke 200 mg.

Tabuľka 5 Zmeny v priebehu 12 mesiacov v RA-I

	Placebo + MTX N = 199 Stredná hodnota (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 393 Stredná hodnota (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Stredná hodnota rozdielu
mTSS			
52. týždeň	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Skóre erózie			
52. týždeň	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
JSN skóre			
52. týždeň	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-hodnoty v prípade obidvoch – mTSS aj skóre erózie – boli $< 0,001$ a v prípade JSN skóre boli $\leq 0,01$. ANCOVA zodpovedala hodnotenej zmene od východiskovej hodnoty pre každé meranie s oblasťou a liečbou ako faktormi a východiskovým hodnotením ako kovariátom.

Zo 783 pacientov, ktorí boli na začiatku randomizovaní k aktívnej liečbe v RA-I, 508 ukončilo 52-týždňovú placebo kontrolovanú liečbu a zúčastnilo sa nezaslepeného predĺženia štúdie. V podskupine 449 pacientov, ktorí ukončili minimálne 2-ročnú liečbu Cimziou (RA-I a nezaslepená predĺžená štúdia), sa preukázala pretrvávajúca inhibícia progresie štrukturálneho poškodenia s hodnotiteľnými údajmi v časovom bode 2 roky.

V štúdií C-EARLY viedla Cimzia+MTX k inhibícii rádiografickej progresie v porovnaní s placebo+MTX v 52. týždni (pozri tabuľku 6). V skupine placebo+MTX u 49,7 % pacientov nedošlo k žiadnej rádiografickej progresii (zmena mTSS $\leq 0,5$) v 52. týždni, v porovnaní s 70,3 % v skupine Cimzia+MTX ($p < 0,001$).

Tabuľka 6 Rádiografické zmeny v 52. týždni v štúdií C-EARLY

	Placebo + MTX N= 163 Priemer (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Priemer (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Rozdiel*
mTSS týždeň 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Skóre erózie týždeň 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
Skóre JSN týždeň 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Rádiografická zostava s lineárnou extrapoláciou.

* Hodges-Lehmannov bodový odhad posunu a 95 % asymptotický (Moses) interval spoľahlivosti.

**Cimzia+MTX vs. placebo+MTX $p < 0,001$. p-hodnota bola odhadnutá z ANCOVA modelu hodnotenia liečby, oblasti a času od diagnózy RA vo východiskovom stave (≤ 4 mesiace vs > 4 mesiace) ako faktory a hodnoty vo východiskovom stave ako kovariancia.

Odpoveď fyzickej funkcie a následky týkajúce sa zdravia

U pacientov liečených Cimziou v RA-I a RA-II bolo už od 1. týždňa až do konca štúdií, v porovnaní s placebo, hlásené významné zlepšenie fyzickej funkcie hodnotenej podľa dotazníka HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) a únavy (vyčerpanosti) hlásenej podľa škály FAS (Fatigue Assessment Scale). V obidvoch klinických štúdiách hlásili pacienti liečení Cimziou významne väčšie zlepšenia v SF-36 súhrnov fyzickej a duševnej zložky (Physical and Mental Component Summaries) a v skóre všetkých domén. Zlepšenia fyzickej funkcie a HRQoL pretrvávali v priebehu 2 rokov v nezaslepenej predĺženej štúdií RA-I. Pacienti liečení Cimziou hlásili, v porovnaní

s placebom, štatisticky významné zlepšenia v prieskume produktivity práce (Work Productivity Survey).

V štúdií C-EARLY pacienti liečení kombináciou Cimzia+MTX hlásili významné zlepšenie bolesti v 52. týždni v porovnaní s kombináciou placebo+MTX, hodnotenej pomocou Hodnotenia artritckej bolesti pacientom (Patient Assessment of Arthritis Pain = PAAP) - 48,5 vs - 44,0 (priemer najmenších štvorcov) ($p < 0,05$).

Klinická štúdia DoseFlex

Účinnosť a bezpečnosť 2 dávkovacích režimov Cimzie (200 mg každé 2 týždne a 400 mg každé 4 týždne) oproti placebo sa hodnotili v 18-týždňovej, nezaslepenej, predrandomizačnej a 16-týždňovej randomizovanej, dvojito-zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií u dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou diagnostikovanou podľa ACR kritérií, ktorí nemali dostatočnú odpoveď na MTX.

Pacienti dostávali nárazové dávky 400 mg Cimzie v 0., 2. a 4. týždni, po ktorých nasledovala dávka 200 mg Cimzie každé 2 týždne počas začiatočného nezaslepeného obdobia. Respondéri (ACR 20 dosiahnuté) v 16. týždni boli randomizovaní v 18. týždni na Cimziu v dávke 200 mg každé 2 týždne, Cimziu v dávke 400 mg každé 4 týždne alebo placebo v kombinácii s MTX počas ďalších 16 týždňov (celková dĺžka štúdie: 34 týždňov). Tieto 3 skupiny boli dobre vyvážené čo sa týka klinickej odpovede po aktívnej vstupnej fáze (ACR 20: 83-84 % v 18. týždni).

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bola miera ACR 20 respondérov v 34. týždni. Výsledky v 34. týždni sú uvedené v tabuľke 7. Obidva dávkovacie režimy Cimzie preukázali pretrvávajúcu klinickú odpoveď a boli štatisticky významné v porovnaní s placebom v 34. týždni. Koncový ukazovateľ ACR 20 sa dosiahol pre oba režimy Cimzie, 200 mg každé 2 týždne a 400 mg každé 4 týždne.

Tabuľka 7 ACR odpoveď v klinickej štúdií DoseFlex v 34. týždni

Liečebný režim v 0. až 16. týždni	Cimzia 400 mg + MTX v 0., 2. a 4. týždni, po ktorých nasledovala Cimzia v dávke 200 mg + MTX každé 2 týždne		
	Placebo + MTX	Cimzia 200 mg + MTX každé 2 týždne	Cimzia 400 mg + MTX každé 4 týždne
Randomizovaný, dvojito-zaslepený liečebný režim v 18. až 34. týždni	N=69	N=70	N=69
ACR 20	45 %	67 %	65 %
p-hodnota*	N/A	0,009	0,017
ACR 50	30 %	50 %	52 %
p-hodnota*	N/A	0,020	0,010
ACR 70	16 %	30 %	38 %
p-hodnota*	N/A	0,052	0,005

N/A: neaplikovateľné

* p-hodnoty Waldovho testu pre porovnania Cimzie v dávke 200 mg oproti placebo a Cimzie v dávke 400 mg oproti placebo sú odhadované na základe logistickej regresie s faktormi pre liečbu.

Axiálna spondylartritída (subpopulácie s axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu a s ankylozujúcou spondylitídou)

AS001

Účinnosť a bezpečnosť Cimzie boli hodnotené v jednej multicentrickej, randomizovanej, dvojito-zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií (AS001) u 325 pacientov vo veku ≥ 18 rokov s aktívnou axiálnou spondylartritídou s nástupom v dospelosti trvajúcou najmenej 3 mesiace definovanou klasifikačnými kritériami spoločnosti ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society). Celková populácia s axiálnou spondylartritídou zahŕňala subpopulácie s rádiografickým dôkazom ankylozujúcej spondylitídy (AS) (známej aj ako rádiograficky potvrdená axiálna spondylartritída) a bez neho (axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu; [nr-axSpA]). Pacienti mali aktívne

ochorenie definované indexom aktivity ochorenia ankylozujúcej spondylitídy (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI) ≥ 4 , bolesť chrbtice ≥ 4 na číselnej stupnici NRS (Numerical Rating Scale) s rozsahom 0 až 10 a zvýšené CRP alebo súčasný dôkaz sakroilitídy pri vyšetrení magnetickou rezonanciou (MR). Pacienti museli mať prejavy neznášateľnosti alebo museli mať nedostatočnú odpoveď aspoň na jedno NSA. Celkovo 16 % pacientov malo v anamnéze liečbu antagonistom TBF. Pacienti boli liečení nárazovou dávkou Cimzie 400 mg v 0., 2. a 4. týždni (u oboch liečebných skupín) alebo placebom, po ktorom nasledovala dávka Cimzie buď 200 mg každé 2 týždne alebo 400 mg každé 4 týždne alebo placebo. 87,7 % pacientov dostávalo súčasne NSA. Primárnym výsledným ukazovateľom účinnosti bola miera odpovede ASAS20 v 12. týždni. Po 24 týždňovej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej fáze štúdie nasledovala 24 týždňová zaslepená fáza a 156 týždňová otvorená fáza. Maximálna dĺžka trvania štúdie bola 204 týždňov. Všetci pacienti dostávali Cimziu ako v zaslepenej fáze, tak aj v následnej otvorenej fáze. Celkom 199 účastníkov klinického skúšania (61,2 % z randomizovaných účastníkov) ukončilo štúdiu do týždňa 204.

Kľúčové výsledky účinnosti

V klinickej štúdi AS001 dosiahlo ASAS20 odpoveď v 12. týždni 58 % pacientov liečených Cimziou v dávke 200 mg každé 2 týždne a 64 % pacientov liečených Cimziou v dávke 400 mg každé 4 týždne v porovnaní s 38 % pacientmi užívajúcimi placebo ($p < 0,01$). V celkovej populácii bol podiel ASAS20 respondérov klinicky významný a významne vyšší pre liečebnú skupinu s Cimziou v dávke 200 mg každé 2 týždne a s Cimziou 400 mg každé 4 týždne v porovnaní s placebovou skupinou pri každej kontrole od 1. týždňa až do 24. týždňa ($p \leq 0,001$ pri každej kontrole). V 12. týždni a 24. týždni bolo percento osôb s ASAS40 odpoveďou vyššie v skupinách liečených Cimziou v porovnaní s placebom.

Podobné výsledky sa dosiahli u oboch subpopulácií s ankylozujúcou spondylitídou a s axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu. U žien neboli ASAS20 odpovede štatisticky významne odlišné od placeba až do časového bodu po 12. týždni.

Zlepšenie ASAS 5/6, čiastočná remisia a BASDAI-50 boli štatisticky významné v 12. týždni a v 24. týždni a pretrvávali až do 48. týždňa v celkovej populácii rovnako ako v subpopuláciách. Kľúčové výsledky účinnosti z klinickej štúdie AS001 sú uvedené v tabuľke 8.

U pacientov, ktorí zostali v štúdi, sa zlepšenie vo všetkých vyššie uvedených kľúčových výsledkoch účinnosti zachovalo do týždňa 204 v celkovej populácii, rovnako ako v subpopuláciách.

Tabuľka 8 Kľúčové výsledky účinnosti v klinickej štúdi AS001 (percento pacientov)

Parametre	Ankylozujúca spondylitída		Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu		Axiálna spondylartritída Celková populácia	
	Placebo N=57	Cimzia všetky režimy dávkovania ^(a) N=121	Placebo N=50	Cimzia všetky režimy dávkovania ^(a) N=97	Placebo N=107	Cimzia všetky režimy dávkovania ^(a) N=218
ASAS20^(b,c)						
12. týždeň	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
24. týždeň	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40^(c,d)						
12. týždeň	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
24. týždeň	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(c,d)						
12. týždeň	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
24. týždeň	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**

Čiastočná remisia^(c,d)						
12. týždeň	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
24. týždeň	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI 50^(c,d)						
12. týždeň	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
24. týždeň	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

(a) Cimzia všetky režimy dávkovania = údaje pre Cimziu v dávke 200 mg podávanej každé 2 týždne, ktorej predchádzala nárazová dávka 400 mg v 0., 2. a 4. týždni plus Cimzia 400 mg podávaná každé 4 týždne, ktorej predchádzala nárazová dávka 400 mg v 0., 2. a 4. týždni

(b) Výsledky sú z randomizovaného súboru

(c) p-hodnoty Waldovho testu sú uvedené na porovnanie terapií použitím logistickej regresie s faktormi pre liečbu a oblasť.

(d) Kompletný analyzovaný súbor

NA = nie je k dispozícii

* $p \leq 0,05$, Cimzia oproti placebo

** $p < 0,001$, Cimzia oproti placebo

Mobilita chrbtice

Mobilita chrbtice sa hodnotila v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej fáze pomocou BASMI v niekoľkých časových bodoch, vrátane východiskového stavu, v 12. týždni a v 24. týždni. Klinicky významné a štatisticky významné rozdiely u pacientov liečených Cimziou v porovnaní s pacientmi liečenými placebom sa preukázali pri každej kontrole od východiskového stavu. Rozdiel od placeba má tendenciu byť väčší u subpopulácie nr-axSpA ako u AS, čo môže byť dôsledkom menšieho chronického štruktúrneho poškodenia u pacientov s nr-axSpA.

Zlepšenie lineárneho skóre BASMI dosiahnuté v 24. týždni sa u pacientov, ktorí zostali v štúdiu, udržalo až do týždňa 204.

Odpoveď fyzickej funkcie a následky týkajúce sa zdravia

V klinickej štúdiu AS001 hlásili pacienti liečení Cimziou významné zlepšenie fyzickej funkcie hodnotenej pomocou BASFI a zlepšenie bolesti hodnotenej NRS stupnicou celkovej a nočnej bolesti chrbtice v porovnaní s placebom. Pacienti liečení Cimziou hlásili významné zlepšenie únavy (vyčerpanosti) hlásenej pomocou položky BASDAI pre únavu a významné zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím meranej dotazníkom Kvality života pri ankylozujúcej spondylitíde (ASQoL) a zlepšenie v SF-36 súhrnov fyzickej a duševnej zložky (Physical and Mental Component Summaries) a v skóre všetkých domén v porovnaní s placebom. Pacienti liečení Cimziou hlásili významné zlepšenie produktivity v práci a v domácnosti súvisiacej s axiálnou spondylartrítidou, ktoré bolo hlásené v prieskume produktivity práce v porovnaní s placebom.

U pacientov, ktorí zostali v štúdiu, bolo zlepšenie všetkých vyššie uvedených výsledkov do značnej miery zachované až do týždňa 204.

Inhibícia zápalu pri magnetickej rezonancii (MR)

V zobrazovacej subštúdiu zahŕňajúcej 153 pacientov sa hodnotili prejavy zápalu hodnotené MR v 12. týždni a boli vyjadrené ako zmena skóre SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) oproti východiskovému stavu pre krížovo-driekové kĺby a skóre ASspiMRI-a v berlínskej modifikácii pre chrbticu. Významná inhibícia zápalových príznakov u krížovo-driekových kĺbov aj chrbtice sa pozorovala u pacientov liečených Cimziou (všetky dávkové skupiny) v 12. týždni, a to v celkovej populácii s axiálnou spondylartrítidou, ako aj v subpopulácii s ankylozujúcou spondylitídou a s axiálnou spondylartrítidou bez rádiografického dôkazu.

U pacientov, ktorí zostali v štúdiu a u ktorých boli k dispozícii východiskové hodnoty aj hodnoty z týždňa 204, bola do značnej miery zachovaná inhibícia zápalových príznakov až do týždňa 204 v krížovo-driekových kĺboch (n=72) aj chrbtici (n=82), a to v celkovej populácii s axiálnou spondylartrítidou, ako aj v subpopulácii s ankylozujúcou spondylitídou a s axiálnou spondylartrítidou bez rádiografického dôkazu.

C-OPTIMISE

Účinnosť a bezpečnosť zníženia dávky a vysadenia liečby u pacientov s pretrvávajúcou remisiou boli hodnotené u dospelých pacientov (vo veku 18 – 45 rokov) s rannou aktívnou axSpA (príznaky trvajúce kratšie ako 5 rokov), so skóre ASDAS $\geq 2,1$ (a podobné kritériá pre zaradenie vzťahujúce sa na ochorenie ako v klinickej štúdii AS001) a s nedostatočnou odpoveďou na najmenej 2 NSAID alebo s neznášanlivosťou alebo kontraindikáciou NSAID. K pacientom patrili subpopulácie s AS aj subpopulácie nr-axSpA s axSpA, ktorí boli zaradení do nezaslepeného 48-týždňového úvodného obdobia „run-in“ (časť A), počas ktorého všetci užívali 3 nárazové dávky 400 mg Cimzie v 0., 2. a 4. týždni, po ktorých nasledovala 200 mg dávka Cimzie každé 2 týždne od 6. po 46. týždeň.

Pacienti, ktorí dosiahli pretrvávajúcu remisiu (definovanú ako neaktívne ochorenie [ASDAS < 1,3] počas najmenej 12 týždňov) a zachovali si remisiu v 48. týždni, boli randomizovaní do časti B a užívali 200 mg dávku Cimzie každé 2 týždne (N = 104), 200 mg dávku Cimzie každé 4 týždne (zníženie dávky, N = 105) alebo placebo (vysadenie liečby, N = 104) počas 48 týždňov.

Primárnou premennou účinnosti bolo percento pacientov, u ktorých sa počas časti B nevyskytlo prepuknutie ochorenia.

Pacienti, u ktorých sa vyskytlo prepuknutie choroby počas časti B, tzn. mali ASDAS $\geq 2,1$ pri 2 po sebe nasledujúcich návštevách alebo ASDAS < 3,5 pri ktorejkoľvek návšteve počas časti B, užívali únikovú liečbu 200 mg dávkou Cimzie každé 2 týždne počas najmenej 12 týždňov (s nárazovou 400 mg dávkou Cimzie v 0., 2. a 4. týždni u pacientov s placebom).

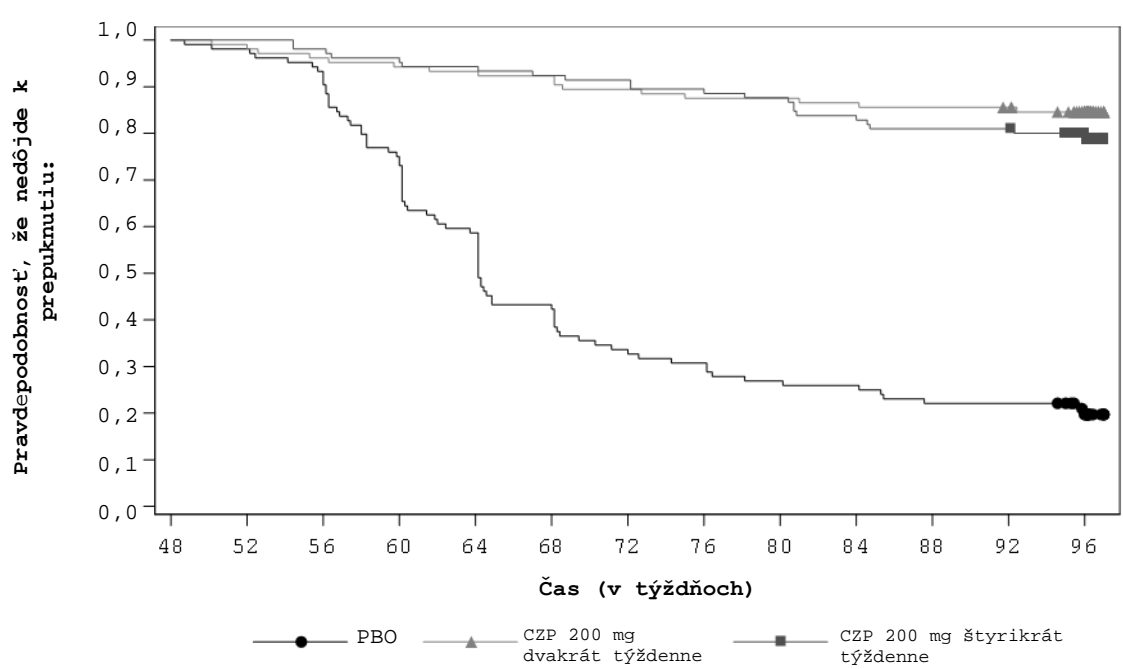
Klinická odpoveď

Percento pacientov, ktorí dosiahli pretrvávajúcu remisiu v 48. týždni v časti A, bolo 43,9 % z celkovej populácie s axSpA, a podobne to bolo v subpopulácii s nr-axSpA (45,3 %) a subpopulácii s AS (42,8 %).

Spomedzi pacientov, ktorí boli randomizovaní v časti B (N = 313), štatisticky významný ($p < 0,001$, NRI) väčší podiel pacientov nezaznamenal prepuknutie choroby počas pokračovania v liečbe 200 mg dávkou Cimzie každé 2 týždne (83,7 %) alebo 200 mg dávkou Cimzie každé 4 týždne (79,0 %) v porovnaní s ukončením liečby (20,2 %).

Rozdiel v dĺžke času do prepuknutia choroby pri porovnaní skupiny s ukončenou liečbou s ktoroukoľvek skupinou liečenou Cimziou bol štatisticky značný ($p < 0,001$ pri každom porovnaní) a klinicky významný. V skupine užívajúcej placebo došlo k prepuknutiu choroby približne 8 týždňov po vysadení Cimzie, pričom väčšina prepuknutí sa vyskytla do 24 týždňov od ukončenia liečby (graf 1).

Graf 1 Kaplanova-Meierova krivka času do prepuknutia



Použila sa imputácia neodpovedajúcich (NRI); Výsledky sa týkajú súboru randomizovaných
 Poznámka: Čas do prepuknutia choroby bol definovaný ako čas od dátumu randomizácie po dátum prepuknutia. U účastníkov klinickej štúdie, u ktorých sa nevyskytlo prepuknutie, bol čas do prepuknutia cenzurovaný k dátumu návštevy v 96. týždni.
 Kaplanova-Meierova línia bola skrátená na 97 týždňov, keď v klinickej štúdii ešte zostalo < 5 % účastníkov.

Výsledky časti B sú uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9 Udržanie si klinickej odpovede v časti B v 96. týždni

Výsledné ukazovatele	Placebo (ukončenie liečby) N = 104	CIMZIA 200 mg každé 2 týždne N = 104	CIMZIA 200 mg každé 4 týždne N = 105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Východiskový stav v časti B (48. týždeň)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
96. týždeň	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Východiskový stav v časti B (48. týždeň)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
96. týždeň	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
Zmena v BASDAI oproti východiskovému stavu v časti B (48. týždeň), stredná hodnota LS (SE)²			
96. týždeň	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
Zmena v ASDAS oproti východiskovému stavu v časti B (48. týždeň), stredná hodnota LS (SE)²			
96. týždeň	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Použila sa imputácia neodpovedajúcich (NRI); Výsledky sa týkajú súboru randomizovaných

² Použil sa zmiešaný model s opakovanými meraniami (MMRM); Výsledky sa týkajú súboru randomizovaných
 ASDAS-MI = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement = podstatné zmiernenie aktivity ochorenia ankylozujúcej spondylitídy; ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society = hodnotenie podľa medzinárodnej asociácie pre spondylartritídu; ASAS40 = kritéria pre 40 % odpoveď podľa ASAS; SE = standard error = štandardná chyba;

Poznámka: Podstatné zmiernenie ASDAS bolo definované ako zníženie o $\geq 2,0$ oproti východiskovému stavu.

Poznámka: Východiskový stav v časti A sa použil ako referenčná hodnota na definovanie premenných klinického zmiernenia ASDAS a premenných ASAS

* Nominálna hodnota $p < 0,001$; CIMZIA v porovnaní s placebom

Inhibícia zápalu pri magnetickej rezonancii (MR)

V časti B sa prejavy zápalu hodnotili zobrazením magnetickej rezonanciou (MRI) v 48. a 96. týždni a boli vyjadrené ako zmena oproti východiskovému stavu v skóre SIJ podľa SPARCC a v skóre ASSpiMRI v berlínskych modifikáciách. Pacienti s pretrvávajúcou remisiou v 48. týždni nemali žiaden alebo veľmi slabý zápal a v 96. týždni nebolo pozorované žiadne významné zvýšenie zápalu bez ohľadu na ich liečebnú skupinu.

Opakovaná liečba u pacientov s prepuknutím choroby

V časti B u 70 % (73/104) pacientov s placebom, u 14 % (15/105) pacientov liečených 200 mg dávkou Cimzie každé 4 týždne a u 6,7 % (7/104) pacientov liečených 200 mg dávkou Cimzie každé 2 týždne sa vyskytlo prepuknutie ochorenia a následne boli liečení 200 mg dávkou Cimzie každé 2 týždne.

Spomedzi 15 pacientov s prepuknutím choroby v skupine s pridelenou 200 mg dávkou Cimzie každé 4 týždne všetci pacienti dokončili 12 týždňov záchranej liečby Cimziou a mali k dispozícii údaje o ASDAS, pričom 12 (80 %) mali nízku alebo žiadnu aktivitu ochorenia podľa ASDAS (t. j. všetky ASDAS $< 2,1$) po 12 týždňoch od opätovného začatia nezaslepanej liečby.

Spomedzi 73 pacientov s prepuknutím choroby v skupine s ukončením liečby, 71 pacientov dokončilo 12 týždňov záchranej liečby Cimziou a mali k dispozícii údaje o ASDAS, pričom 64 (90 %) mali nízku alebo žiadnu aktivitu ochorenia podľa ASDAS (t. j. všetky ASDAS $< 2,1$) po 12 týždňoch od opätovného začatia nezaslepanej liečby.

Na základe výsledkov z klinickej štúdie C-OPTIMISE po jednom roku liečby Cimziou sa u pacientov s pretrvávajúcou remisiou môže zväziť zníženie dávky (pozri časť 4.2). S ukončením liečby Cimziou súvisí vysoké riziko prepuknutia choroby.

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu (nr-axSpA)

Účinnosť a bezpečnosť Cimzie sa hodnotila v 52-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdiu (AS0006) u 317 pacientov vo veku ≥ 18 rokov s axiálnou spondylartritídou s prepuknutím v dospelosti a s bolesťou chrbta počas najmenej 12 mesiacov. Pacienti museli spĺňať kritériá ASAS pre nr- axSpA (okrem rodinnej anamnézy a dobrej odpovede na NSA) a mali objektívne prejavy zápalu podľa hladín C-reaktívneho proteínu (CRP) prevyšujúcich hornú hranicu normálu (HHN) a/alebo sakroilitídu pri zobrazení magnetickej rezonanciou (MRI) naznačujúce zápalové ochorenie [pozitívny výsledok CRP ($> \text{HHN}$) a/alebo pozitívny výsledok pri MRI], ale bez definitívneho rádiografického potvrdenia štrukturálneho poškodenia sakroiliakálnych kĺbov. Pacienti mali aktívne ochorenie definované BASDAI ≥ 4 a bolesť chrbtice ≥ 4 na číselnej stupnici NRS s rozsahom 0 až 10. Pacienti museli mať prejavy neznášanlivosti alebo museli mať nedostatočnú odpoveď aspoň na dve NSA. Pacienti boli liečení placebom alebo nárazovou dávkou Cimzie 400 mg v 0., 2. a 4. týždni, po ktorých nasledovala dávka 200 mg Cimzie každé 2 týždne. Použitie a úprava dávok liekov štandardnej starostlivosti (napr. NSA, DMARD, kortikosteroidy, analgetiká) boli povolené kedykoľvek. Primárnou premennou účinnosti bola odpoveď v 52. týždni podľa skóre podstatného zmiernenia aktivity ochorenia ankylozujúcej spondylitídy (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement, ASDAS-MI). Odpoveď podľa ASDAS-MI bola definovaná ako pokles ASDAS (zmiernenie) o $\geq 2,0$ oproti východiskovému stavu alebo dosiahnutím najnižšieho možného skóre. Sekundárnym ukazovateľom bola hodnota ASAS 40.

Pri východiskovom stave malo vysokú aktivitu ochorenia (ASDAS $\geq 2,1$; $\leq 3,5$) 37 % pacientov v skupine užívajúcej Cimziu a 41 % pacientov v skupine užívajúcej placebo a veľmi vysokú aktivitu ochorenia (ASDAS $> 3,5$) malo v skupine užívajúcej Cimziu 62 % pacientov a v skupine užívajúcej placebo 58 % pacientov.

Klinická odpoveď

V štúdiu AS0006 uskutočnenej u účastníkov bez rádiograficky potvrdených prejavov zápalu v SI kĺboch sa potvrdil účinok, ktorý sa predtým preukázal u tejto podskupiny v štúdiu AS001.

V 52. týždni odpoveď podľa ASDAS-MI dosiahol štatisticky významne vyšší podiel pacientov liečených Cimziou v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. Pacienti liečení Cimziou takisto dosiahli zlepšenia oproti placebu vo viacerých komponentoch aktivity ochorenia axiálnej spondylartritídy vrátane CRP. V 12. aj v 52. týždni boli odpovede ASAS 40 oproti placebu významne vyššie. Kľúčové výsledky sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10: Odpovede podľa ASDAS-MI a ASAS 40 v štúdiu AS0006 (percento pacientov)

Parametre	Placebo N = 158	Cimzia^a 200 mg každé 2 týždne N = 159
ASDAS-MI 52. týždeň	7 %	47 %*
ASAS 40 12. týždeň	11 %	48 %*
52. týždeň	16 %	57 %*

^a Cimzia podávaná každé 2 týždne po nárazovej dávke 400 mg v 0., 2. a 4. týždni.

* p < 0,001

Všetky percentá vyjadrujú podiel pacientov, ktorí odpovedali v úplnom súbore analýz.

V 52. týždni 36,4 % pacientov dosiahlo ASDAS neaktívneho ochorenia (ASDAS < 1,3) v skupine užívajúcej Cimziu oproti 11,8 % v skupine užívajúcej placebo.

V 52. týždni pacienti liečení Cimziou preukázali klinicky významné zlepšenia v MASES oproti placebu (stredná hodnota LS zmeny oproti východiskovému stavu -2,4 v skupine užívajúcej Cimziu; -0,2 v skupine užívajúcej placebo).

Psoriatická artritída

Účinnosť a bezpečnosť Cimzie sa hodnotili v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdiu (PsA001) u 409 pacientov vo veku ≥ 18 rokov s aktívnou psoriatickou artritídou s nástupom v dospelosti trvajúcou najmenej 6 mesiacov definovanou klasifikačnými kritériami pre psoriatickú artritídu (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis - CASPAR). Pacienti mali ≥ 3 opuchnuté a bolestivé kĺby a zvýšené hodnoty markerov akútnej fázy. Pacienti mali tiež aktívne psoriatické kožné lézie alebo zdokumentovanú psoriázu v anamnéze a zlyhala u nich jedna alebo viac terapií DMARD. Predchádzajúca liečba jedným antagonistom TNF bola povolená a 20 % pacientov bolo predtým liečených TNF-antagonistom. Pacienti dostávali nárazovú dávku Cimzie 400 mg v 0., 2. a 4. týždni (v oboch liečebných skupinách) alebo placebo, po ktorej nasledovalo podávanie 200 mg Cimzie každé 2 týždne alebo 400 mg Cimzie každé 4 týždne alebo placebo každé 2 týždne. 72,6 % pacientov súbežne užívalo NSA a 70,2 % konvenčné DMARD. Štúdia mala dva primárne koncové ukazovatele: percento pacientov, ktorí dosiahli ACR 20 odpoveď v 12. týždni a zmena modifikovaného skóre mTSS (Total Sharp Score) v 24. týždni od východiskovej hodnoty. Účinnosť a bezpečnosť Cimzie u pacientov s PsA, u ktorých prevládali symptómy sakroilitídy alebo axiálnej spondylartritídy, neboli analyzované samostatne.

Po 24 týždňovej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej fáze štúdie nasledovala 24 týždňová zaslepená fáza a 168 týždňová otvorená fáza. Maximálna dĺžka trvania štúdie bola 216 týždňov. Všetci pacienti dostávali Cimziu ako v zaslepenej fáze, tak aj v následnej otvorenej fáze.

Celkom 264 účastníkov klinického skúšania (64,5 %) ukončilo štúdiu až v týždni 216.

ACR odpoveď

Pacienti liečení Cimziou mali štatisticky významne vyššiu mieru ACR 20 odpovede v 12. týždni a v 24. týždni v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo ($p < 0,001$). Percento ACR 20 respondérov bolo klinicky významné v liečebných skupinách s Cimziou v dávke 200 mg každé 2 týždne a s Cimziou v dávke 400 mg každé 4 týždne v porovnaní s placebovou skupinou pri každej návšteve od začiatku až do 24. týždňa (nominálne $p \leq 0,001$ pri každej návšteve). Pacienti liečení Cimziou mali tiež významné zlepšenie miery odpovede ACR 50 a 70. V 12. a 24. týždni sa u pacientov liečených Cimziou pozorovalo zlepšenie v parametroch periférnej aktivity psoriatickej artritídy (napr. počet opuchnutých kĺbov, počet bolestivých/citlivých kĺbov, daktylitída a entezitída) (nominálna p-hodnota $p < 0,01$). Kľúčové výsledky účinnosti z klinickej štúdie PsA001 sú uvedené v tabuľke 11.

Tabuľka 11 Kľúčové výsledky účinnosti v klinickej štúdií PsA001 (percento pacientov)

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

(a) Po nárazovej dávke 400 mg v 0., 2. a 4. týždni sa Cimzia podávala každé 2 týždne

(b) Po nárazovej dávke 400 mg v 0., 2. a 4. týždni sa Cimzia podávala každé 4 týždne

(c) U osôb s minimálne 3% psoriázy BSA na začiatku

* $p < 0,01$, Cimzia oproti placebo

** $p < 0,001$, Cimzia oproti placebo

*** $p < 0,001$ (nominálne), Cimzia oproti placebo

Výsledky sú z randomizovaného súboru. Rozdiel liečby: Cimzia 200 mg - placebo, Cimzia 400 mg - placebo (a zodpovedajúci 95 % interval spoľahlivosti a p-hodnota) boli posudzované pomocou štandardného obojstranného Waldovho testu asymptotických štandardných chýb. U pacientov, ktorí prerušili liečbu alebo u nich chýbajú údaje, sa použil systém „Non-responder Imputation., (NRI).

Spomedzi 273 pacientov, ktorí boli na začiatku randomizovaní na Cimziu v dávke 200 mg každé 2 týždne a Cimziu v dávke 400 mg každé 4 týždne, zostalo na tejto liečbe 237 (86,8 %) pacientov až do 48. týždňa. Zo 138 pacientov randomizovaných na Cimziu v dávke 200 mg každé 2 týždne dosiahlo 92, 68 a 48 pacientov odpoveď ACR 20/50/70 v 48. týždni, v uvedenom poradí. Zo 135 pacientov randomizovaných na Cimziu v dávke 400 mg každé 4 týždne dosiahlo 89, 62 a 41 pacientov odpoveď ACR 20/50/70, v uvedenom poradí.

Medzi pacientmi, ktorí zostali v štúdií, sa miera odpovede ACR 20, 50 a 70 zachovala až do týždňa 216. To platilo aj v prípade ďalších parametrov periférnej aktivity (napr. počet opuchnutých kĺbov, počet bolestivých /citlivých kĺbov, daktylitída a entezitída).

Rádiografická odpoveď

V klinickej štúdií PsA001 bola inhibícia progresie štrukturálneho poškodenia hodnotená rádiograficky a vyjadrená ako zmena mTSS a jeho zložiek, skóre erózie (ES) a skóre zúženia kĺbovej štrbiny (JSN) v 24. týždni v porovnaní s východiskovými hodnotami. Skóre mTSS bolo upravené pre psoriatickú artritídu pridaním distálnych interfalangeálnych kĺbov ruky. Liečba Cimziou inhibovala rádiografickú progresiu v porovnaní s liečbou placebom v 24. týždni meraní ako zmena celkového skóre mTSS (LS priemerné $[\pm SE]$ skóre oproti východiskovému stavu 0,28 $[\pm 0,07]$ v placebovej skupine v porovnaní s 0,06 $[\pm 0,06]$ v skupine so všetkými dávkami Cimzie, $p = 0,007$). Inhibícia rádiografickej progresie sa udržiavala pri liečbe Cimziou až do 48. týždňa v podskupine pacientov s vyšším rizikom rádiografickej progresie (pacienti s východiskovým skóre mTSS > 6). U pacientov, ktorí sa zúčastnili štúdie, sa inhibícia rádiografickej progresie naďalej udržala až do týždňa 216.

Odpoveď fyzickej funkcie a následky týkajúce sa zdravia

V klinickej štúdií PsA001 hlásili pacienti liečení Cimziou významné zlepšenie fyzickej funkcie hodnotenej podľa dotazníka HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index), bolesti hodnotenej podľa Hodnotenia artritckej bolesti pacientom PAAP a únavy (vyčerpanosti), čo sa preukázalo podľa Škály hodnotenia únavy (FAS - Fatigue Assessment Scale) v porovnaní s placebom. Pacienti liečení Cimziou hlásili významné zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím merané dotazníkom Kvality života pri psoriatickej artritíde (PsAQoL) a SF-36 fyzickej a duševnej zložky a produktivity súvisiacej s psoriatickou artritídou v zamestnaní a v domácnosti hlásenej v v prieskume produktivity práce v porovnaní s placebom. Zlepšenie vo všetkých vyššie uvedených výsledkoch pretrvávalo až do týždňa 216.

Ložisková psoriáza

Účinnosť a bezpečnosť Cimzie boli hodnotené v dvoch placebom kontrolovaných skúšaní (CIMPASI-1 a CIMPASI-2) a v jednom placebom a účinnou látkou kontrolovanom skúšaní (CIMPACT) u pacientov vo veku ≥ 18 rokov s mierne závažnou až závažnou chronickou ložiskovou psoriázou po dobu najmenej 6 mesiacov. Pacienti dosiahli v indexe plochy a závažnosti psoriázy (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) skóre ≥ 12 , postihnutú plochu telesného povrchu (body surface area, BSA) ≥ 10 %, v celkovom hodnotení lekárom (Physician Global Assessment, PGA) skóre ≥ 3 a potrebovali systémovú liečbu a/alebo fototerapiu a/alebo chemoterapiu. Pacienti, ktorí „primárne“ neodpovedali na žiadnu predchádzajúcu liečbu biologikom (definované ako žiadna odpoveď do prvých 12 týždňov od začatia liečby), boli vylúčení z klinických skúšaní v III. fáze (CIMPASI-1, CIMPASI-2 a CIMPACT). Účinnosť a bezpečnosť Cimzie boli hodnotené v porovnaní s etanerceptom v skúšaní CIMPACT.

V skúšaní CIMPASI-1 a CIMPASI-2 pridruženými primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli podiel pacientov dosahujúcich PASI 75 a výsledok PGA „bez nálezov“ alebo „takmer bez nálezov“ (s poklesom oproti východiskovej hodnote minimálne o 2 body) v 16. týždni. V skúšaní CIMPACT primárnym ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov dosahujúcich PASI 75 v 12. týždni. PASI75 a PGA v 16. týždni boli kľúčovými sekundárnymi ukazovateľmi. PASI 90 v 16. týždni bolo kľúčovým sekundárnym ukazovateľom v všetkých 3 skúšaní.

V skúšaní CIMPASI-1 bolo hodnotených 234 pacientov a v skúšaní CIMPASI-2 bolo hodnotených 227 pacientov. V oboch skúšaní boli pacienti randomizovaní pre užívanie placeba alebo Cimzie 200 mg každé 2 týždne (po nárazovej dávke Cimzie 400 mg v 0., 2. a 4. týždni) alebo Cimzie 400 mg každé 2 týždne. V 16. týždni pacienti randomizovaní pre užívanie Cimzie, ktorí dosiahli odpoveď PASI 50, pokračovali v užívaní Cimzie až po 48. týždeň so zachovaním rovnakej randomizovanej dávky. Pacienti pôvodne randomizovaní pre užívanie placeba, ktorí v 16. týždni dosiahli odpoveď PASI 50, ale nedosiahli odpoveď PASI 75, užívali Cimziou 200 mg každé 2 týždne (s nárazovou dávkou Cimzie 400 mg v 16., 18. a 20. týždni). Pacienti s neadekvátnou odpoveďou v 16. týždni (neodpovedajúci ako PASI 50) splňali podmienky pre užívanie Cimzie 400 mg každé 2 týždne nezaslepeným spôsobom maximálne 128 týždňov.

V skúšaní CIMPACT bolo hodnotených 559 pacientov. Pacienti boli randomizovaní pre užívanie placebo alebo Cimzie 200 mg každé 2 týždne (po nárazovej dávke Cimzie 400 mg v 0., 2. a 4. týždni) alebo Cimzie 400 mg každé 2 týždne až po 16. týždeň, alebo pre užívanie 50 mg etanerceptu dvakrát týždenne až po 12. týždeň. Pacienti pôvodne randomizovaní pre užívanie Cimzie, ktorí v 16. týždni dosiahli odpoveď PASI 75, boli opätovne randomizovaní na základe ich pôvodnej dávkovacej schémy. Pacienti užívajúci Cimziu 200 mg každé 2 týždne boli opätovne randomizovaní pre užívanie Cimzie 200 mg každé 2 týždne, Cimzie 400 mg každé 4 týždne alebo pre užívanie placebo. Pacienti užívajúci Cimziu 400 mg každé 2 týždne boli opätovne randomizovaní pre užívanie Cimzie 400 mg každé 2 týždne, Cimzie 200 mg každé 2 týždne alebo pre užívanie placebo. Pacienti boli po 48. týždni hodnotení dvojito zaslepeným, placebom kontrolovaným spôsobom. Všetci pacienti, ktorí v 16. týždni nedosiahli odpoveď PASI 75, vstúpili do únikového ramena a užívali Cimziu 400 mg každé 2 týždne nezaslepeným spôsobom maximálne 128 týždňov.

Vo všetkých troch štúdiách po zaslepenom 48-týždňovom udržiavacom období nasledovalo 96-týždňové obdobie nezaslepenej liečby u pacientov s odpoveďou PASI 50 v 48. týždni. Všetci títo pacienti vrátane tých, ktorí užívali Cimziu 400 mg každé 2 týždne, začali nezaslepené obdobie pri užívaní dávky Cimzie 200 mg každé 2 týždne.

Pacientmi boli prevažne muži (64 %) a belosi (94 %) s priemerným vekom 45,7 rokov (od 18 do 80 rokov), pričom 7,2 % z nich bolo vo veku \geq 65 rokov. Z 850 pacientov randomizovaných pre užívanie placebo alebo Cimzie v týchto placebom kontrolovaných skúšaníach 29 % pacientov bolo bez predchádzajúceho užívania systémovej liečby psoriázy. Na liečbu psoriázy 47 % v minulosti užívalo fototerapiu alebo chemoterapiu a 30 % v minulosti užívalo biologikum. Z 850 pacientov 14 % predtým užívalo aspoň jedného TNF-antagonistu, 13 % predtým užívalo anti-IL-17 a 5 % predtým užívalo anti-IL 12/23. Osemnásť percent pacientov hlásilo anamnézu psoriatickej artritídy pri východiskom stave. Stredná hodnota skóre PASI vo východiskom stave bola 20 a pohybovala sa v rozmedzí od 12 do 69. Východiskové skóre PGA bolo v rozmedzí od stredného (70 %) po závažné (30 %). Stredná hodnota východiskovej BSA bola 25 % a pohybovala sa v rozmedzí od 10 % do 96 %.

Klinická odpoveď v 16. a 48. týždni

Kľúčové výsledky skúšania CIMPASI-1 a CIMPASI-2 sú uvedené v tabuľke 12.

Tabuľka 12: Klinická odpoveď v klinickom skúšaní CIMPASI-1 a CIMPASI-2 v 16. a 48. týždni

	16. týždeň			48. týždeň	
CIMPASI-1					
	Placebo N = 51	Cimzia 200 mg každé 2 týždne a) N = 95	Cimzia 400 mg každé 2 týždne N = 88	Cimzia 200 mg každé 2 týždne N = 95	Cimzia 400 mg každé 2 týždne N = 88
PGA bez nálezov alebo takmer bez nálezov ^{b)}	4,2 %	47,0 %*	57,9 %*	52,7 %	69,5 %
PASI 75	6,5 %	66,5 %*	75,8 %*	67,2 %	87,1%
PASI 90	0,4 %	35,8 %*	43,6 %*	42,8 %	60,2 %
CIMPASI-2					
	Placebo N = 49	Cimzia 200 mg každé 2 týždne a) N = 91	Cimzia 400 mg každé 2 týždne N = 87	Cimzia 200 mg každé 2 týždne N = 91	Cimzia 400 mg každé 2 týždne N = 87
PGA bez nálezov alebo takmer bez nálezov ^{b)}	2,0 %	66,8 %*	71,6 %*	72,6 %	66,6 %
PASI 75	11,6 %	81,4 %*	82,6 %*	78,7 %	81,3 %
PASI 90	4,5 %	52,6 %*	55,4 %*	59,6 %	62,0 %

a) Cimzia 200 mg podávaná každé 2 týždne po nárazovej dávke 400 mg v 0., 2., 4. týždni.

b) Škála PGA s 5 kategóriami. Liečebný úspech „bez nálezov“ (0) alebo „takmer bez nálezov“ (1) spočíval v neprítomnosti prejavov psoriázy alebo v normálnom až ružovom sfarbení lézií, v neprítomnosti zhrubnutia plaku a v žiadnej alebo minimálnej tvorbe lupín v ložiskách.

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

Miera odpovede a p-hodnota u PASI a PGA boli odhadnuté na základe modelu logistickej regresie, pri ktorom chýbajúce údaje boli odvodené metódou započítavania násobku na základe metódy MCMC. Účastníci, ktorí unikli alebo odstúpili (na základe nedosiahnutia odpovede PASI 50), boli liečení ako neodpovedajúci účastníci v 48. týždni.

Výsledky pochádzajú zo súboru randomizovaných účastníkov.

Kľúčové výsledky skúšania CIMPACT sú uvedené v tabuľke 13.

Tabuľka 13: Klinická odpoveď v skúšaní CIMPACT v 12. a 16. týždni

	12. týždeň				16. týždeň		
	Placebo N = 57	Cimzia 200 mg každé 2 týždne ^{a)} N = 165	Cimzia 400 mg každé 2 týždne N = 167	Etanercept 50 mg dvakrát týždenne N = 170	Placebo N = 57	Cimzia 200 mg každé 2 týždne N = 165	Cimzia 400 mg každé 2 týždne 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 bez nálezov alebo takmer bez nálezov ^{b)}	1,9 %	39,8 %**	50,3 %*	39,2 %	3,4 %	48,3 %*	58,4 %*

^{a)} Cimzia 200 mg podávaná každé 2 týždne po nárazovej dávke 400 mg v 0., 2., 4. týždni.

^{b)} Škála PGA s 5 kategóriami. Liečebný úspech „bez nálezov“ (0) alebo „takmer bez nálezov“ (1) spočíval v neprítomnosti prejavov psoriázy alebo v normálnom až ružovom sfarbení lézií, v neprítomnosti zhrubnutia plaku a v žiadnej alebo minimálnej tvorbe lupín v ložiskách.

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

[§] Pri dávkovacej schéme Cimzia 200 mg každé 2 týždne sa preukázala neinferiornosť oproti 50 mg etanerceptu dvakrát týždenne (rozdiel pri porovnaní etanerceptu a Cimzie 200 mg každé 2 týždne bol 8,0 %; 95 % IS -2,9; 18,9; na základe vopred špecifikovaného 10 % rozpätia neinferiornosti).

^{§§} Pri Cimzii 400 mg každé 2 týždne sa oproti 50 mg etanerceptu dvakrát týždenne preukázala nadradenosť ($p < 0,05$)

** Cimzia v porovnaní s placebom $p < 0,001$. Miery odpovede a p-hodnoty na základe modelu logistickej regresie. Chýbajúce údaje boli odvodené metódou započítavania násobku na základe metódy MCMC. Výsledky pochádzajú zo súboru randomizovaných účastníkov.

Vo všetkých 3 skúšaní bola miera odpovede so skóre PASI 75 výrazne vyššia u Cimzie než u placebo od 4. týždňa.

Obidve dávky Cimzie preukázali oproti placebo účinnosť bez ohľadu na vek, pohlavie, telesnú hmotnosť, BMI, dĺžku trvania psoriázy, predchádzajúcu systémovú liečbu a predchádzajúcu liečbu biologikami.

Udržiavanie odpovede

Na základe integrovanej analýzy skúšania CIMPASI-1 a CIMPASI-2 bolo udržanie si odpovede v 48. týždni 98,0 % u pacientov, ktorí odpovedali v skóre PASI 75 v 16. týždni a užívali Cimziu 400 mg každé 2 týždne (N = 134 zo 175 randomizovaných účastníkov), a 87,5 % u rovnako odpovedajúcich pacientov, ktorí užívali Cimziu 200 mg každé 2 týždne (N = 132 zo 186 randomizovaných účastníkov). U pacientov s PGA bez nálezov alebo takmer bez nálezov v 16. týždni bolo udržanie si odpovede v 48. týždni 85,9 % u tých, ktorí užívali Cimziu 400 mg každé 2 týždne (N = 103 zo 175), a 84,3 % u tých, ktorí užívali Cimziu 200 mg každé 2 týždne (N = 95 zo 186).

Po ďalších 96 týždňoch nezaslepanej liečby (144. týždeň) sa vyhodnotilo udržanie si odpovede. Dvadsaťjeden percent zo všetkých randomizovaných účastníkov bolo nedostupných pre ďalšie

sledovanie pred 144. týždňom. Približne u 27 % absolventov v rámci štúdie, ktorí vstúpili do nezaslepanej liečby medzi 48. a 144. týždňom liečby pri dávke Cimzie 200 mg každé 2 týždne, sa na udržanie si odpovede zvýšila dávka Cimzie na 400 mg každé 2 týždne. V analýze, v ktorej sa všetci pacienti s neúspešnou liečbou považovali za pacientov bez odpovede, udržanie si odpovede v liečebnej skupine užívajúcej dávku Cimzie 200 mg každé 2 týždne pri príslušnom ukazovateli po ďalších 96 týždňoch nezaslepanej liečby bolo 84,5 % pri PASI 75 u účastníkov štúdie s odpoveďou v 16. týždni a 78,4 % pri PGA bez nálezov alebo takmer bez nálezov. Udržanie si odpovede v liečebnej skupine užívajúcej dávku Cimzie 400 mg každé 2 týždne, ktorá vstúpila do nezaslepeného obdobia pri užívaní dávky Cimzie 200 mg každé 2 týždne, bolo 84,7 % pri PASI 75 u účastníkov štúdie s odpoveďou v 16. týždni a 73,1 % pri PGA bez nálezov alebo takmer bez nálezov.

Miery odpovede vychádzali z modelu logistickej regresie, pri ktorom chýbajúce údaje boli odvodené za obdobie 48 alebo 144 týždňov metódou započítavania násobku (metóda MCMC) v kombinácii s NRI pri neúspešných liečbach.

V skúšaní CIMPACT u odpovedajúcich účastníkov v skóre PASI 75 v 16. týždni, ktorí užívali Cimziu 400 mg každé 2 týždne a boli opätovne randomizovaní pre užívanie Cimzie 400 mg každé 2 týždne, Cimzie 200 mg každé 2 týždne alebo placebo, bolo vyššie percento odpovedajúcich účastníkov v skóre PASI 75 v 48. týždni v skupinách užívajúcich Cimziu než v skupine užívajúcej placebo (98,0 %, 80,0 % a 36,0 % v príslušnom poradí). U odpovedajúcich účastníkov v skóre PASI75 v 16. týždni, ktorí užívali Cimziu 200 mg každé 2 týždne a boli opätovne randomizovaní pre užívanie Cimzie 400 mg každé 4 týždne, Cimzie 200 mg každé 2 týždne alebo placebo, bolo takisto vyššie percento odpovedajúcich účastníkov v skóre PASI 75 v 48. týždni v skupinách užívajúcich Cimziu než v skupine užívajúcej placebo (88,6 %, 79,5 % a 45,5 % v príslušnom poradí). Pri chýbajúcich údajoch sa uplatnilo odvodenie týkajúce sa neodpovedajúcich účastníkov.

Kvalita života/Výsledky hlásené pacientmi

V Indexe dermatologickej kvality života (Dermatology Life Quality Index, DLQI) sa preukázali štatisticky významné zlepšenia v 16. týždni (CIMPASI-1 a CIMPASI-2) oproti východiskového stavu pri porovnaní s placebom. Stredné hodnoty poklesov (zlepšenia) skóre v DLQI oproti východiskovému stavu boli v rozmedzí od –8,9 do –11,1 pri Cimzii 200 mg každé 2 týždne, od –9,6 do –10,0 pri Cimzii 400 mg každé 2 týždne, oproti rozmedziu od –2,9 do –3,3 pri placebe v 16. týždni.

Okrem toho v 16. týždni liečba Cimziou súvisela s vyšším podielom pacientov, ktorí dosiahli v DLQI skóre 0 alebo 1 (Cimzia 400 mg každé 2 týždne, 45,5 % a 50,6 % v príslušnom poradí; Cimzia 200 mg každé 2 týždne, 47,4 % a 46,2 % v príslušnom poradí, oproti placebo, 5,9 % a 8,2 % v príslušnom poradí).

Zlepšenia skóre DLQI sa udržali alebo sa mierne znížili do 144. týždňa.

Pacienti liečení Cimziou hlásili oproti placebo väčšie zlepšenia podľa stupnice na hodnotenie nemocničnej úzkosti a depresie (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-D).

Imunogenicita

Nižšie uvedené údaje vyjadrujú percento pacientov, ktorých výsledky testovanej prítomnosti protilátok proti certolizumab pegolu, stanovené analýzou ELISA a neskôr i senzitivnejšou metódou, boli považované za pozitívne a do veľkej miery závislé od senzitivity a špecifickosti analýzy. Pozorovaná incidencia pozitívnych výsledkov analýzy protilátok (vrátane neutralizačnej protilátky) vo veľkej miere závisí od niekoľkých faktorov vrátane senzitivity a špecifickosti analýzy, metodiky analýzy, manipulácie so vzorkami, načasovania odberu vzoriek, súbežne podávaných liekov a existujúceho ochorenia. Z týchto dôvodov porovnanie incidence protilátok proti certolizumab pegolu v nižšie popísaných klinických štúdiách s incidenciou protilátok proti iným produktom alebo v iných klinických štúdiách môže byť mylné.

Reumatoidná artritída

Celkový podiel pacientov s detekovateľnými protilátkami proti Cimzii pri aspoň 1 príležitosti bol 9,6 % v placebom kontrolovaných RA štúdiách. Približne u jednej tretiny pacientov s pozitívnymi protilátkami boli zistené *in vitro* neutralizujúce protilátky. U pacientov liečených súbežne s imunosupresívami (MTX) sa protilátky tvorili v menšej miere ako u pacientov, ktorí na začiatku neužívali imunosupresíva. Tvorba protilátok bola spojená s nižšou plazmatickou koncentráciou lieku a u niektorých pacientov s nižšou účinnosťou.

V 2 dlhodobých (až 5 rokov expozície) otvorených štúdiách celkový podiel pacientov s detekovateľnými protilátkami proti Cimzii pri aspoň jednej príležitosti bol 13 % (8,4 % z celkového počtu pacientov malo prechodnú tvorbu protilátok a ďalších 4,7 % pacientov malo trvalú tvorbu protilátok). Celkové percento pacientov, ktorí boli pozitívni na tvorbu protilátok a mali trvale zníženú plazmatickú koncentráciu lieku, bolo odhadované na 9,1 %. Podobne, ako v placebom kontrolovaných štúdiách, bola tvorba protilátok u niektorých pacientov spojená s nižšou účinnosťou.

Farmakodynamický model založený na údajoch z III. fázy klinickej štúdie predpokladá, že približne u 15 % pacientov sa pri odporúčanom dávkovaní (200 mg každé 2 týždne po začiatkovej dávke), bez súbežnej liečby s MTX, vyvinú protilátky v priebehu 6 mesiacov. Tento počet sa znižuje so zvyšujúcimi sa dávkami súbežnej liečby s MTX. Tieto údaje sú primerane v súlade s pozorovanými údajmi.

Psoriatická artritída

Celkové percento pacientov s protilátkami proti Cimzii zistenými aspoň pri jednej príležitosti až do 24. týždňa bolo 11,7 % vo fáze III placebom kontrolovanej štúdie u pacientov s psoriatickou artritídou. Tvorba protilátok bola spojená so zníženou plazmatickou koncentráciou liečiva. V priebehu celej štúdie (až do 4 rokov expozície) bolo celkové percento pacientov s protilátkami proti Cimzii zistenými aspoň pri jednej príležitosti 17,3 % (8,7 % malo prechodnú tvorbu protilátok, ďalších 8,7 % malo pretrvávajúcu tvorbu protilátok proti Cimzii). Celkové percento pacientov, ktorí mali pozitívne protilátky s pretrvávajúcou zníženou plazmatickou koncentráciou liečiva sa odhadovalo na 11,5 %.

Ložisková psoriáza

V III. fáze placebom kontrolovaných skúšaní percento pacientov s prítomnými protilátkami proti Cimzii zistenými aspoň pri jednej príležitosti počas liečby po 48. týždeň bolo 8,3 % (22/265) pri Cimzii 400 mg každé 2 týždne a 19,2 % (54/281) pri Cimzii 200 mg každé 2 týždne. V skúšaní CIMPASI-1 a CIMPASI-2 sa u šesťdesiatich pacientov zistili protilátky, pričom u 27 z nich sa hodnotili neutralizujúce protilátky s pozitívnym výsledkom. Prvé výskyty pozitívnych výsledkov testov na protilátky v období nezaspenej liečby boli pozorované u 2,8 % (19/668) pacientov. Prítomnosť protilátok súvisela so zníženou plazmatickou koncentráciou liečiva a u niektorých pacientov so zníženou účinnosťou.

Axiálna spondylartritída

AS001

Celkové percento pacientov s protilátkami proti Cimzii zistiteľnými aspoň pri jednej príležitosti až do 24. týždňa bolo 4,4 % vo fáze III placebom kontrolovaného skúšania AS001 u pacientov s axiálnou spondylartritídou (subpopulácie s axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu a s ankylozujúcou spondylitídou). Tvorba protilátok súvisela so zníženou plazmatickou koncentráciou liečiva.

V priebehu celej štúdie (až počas 192 týždňov) bolo celkové percento pacientov s protilátkami proti Cimzii zistiteľnými aspoň pri jednej príležitosti 9,6 % (4,8 % malo prechodnú tvorbu protilátok a ďalších 4,8 % malo pretrvávajúcu tvorbu protilátok proti Cimzii). Celkové percento pacientov, ktorí mali pozitívne protilátky s pretrvávajúcou zníženou plazmatickou koncentráciou liečiva sa odhadovalo na 6,8 %.

AS0006 a C-OPTIMISE

V klinickej štúdi AS0006 (a neskôr aj v klinickej štúdi C-OPTIMISE) sa prvýkrát použila citlivejšia analýza a s tolerantným liečivom, a výsledkom bol vyšší podiel vzoriek s merateľnými protilátkami proti Cimzii, a teda vyššia incidencia pacientov s potvrdenou prítomnosťou protilátok. V štúdi AS0006 bola pozorovaná celková 97 % (248/255 pacientov) incidencia pacientov, ktorí mali protilátky proti Cimzii po najviac 52 týždňoch liečby. So znížením plazmatických hladín Cimzie boli spojené iba najvyššie titry, nebol však pozorovaný žiaden vplyv na účinnosť. Podobné výsledky v súvislosti s protilátkami proti Cimzii sa pozorovali v klinickej štúdi C-OPTIMISE. Výsledky z klinickej štúdie C-OPTIMISE takisto naznačili, že pri znížení dávky na 200 mg Cimzie každé 4 týždne sa nezmenili výsledky imunogenicity.

Približne 22 % (54/248) pacientov v štúdi AS0006, ktorí mali kedykoľvek protilátky proti Cimzii, mali protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizačné. Neutralizačný stav protilátok v klinickej štúdi C-OPTIMISE sa nehodnotil.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Plazmatické koncentrácie certolizumab pegolu boli značne úmerné dávke. Farmakokinetika pozorovaná u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriázou zodpovedala farmakokinetike pozorovanej u zdravých jedincov.

Absorpcia

Po subkutánnom podaní sa maximálne plazmatické koncentrácie certolizumab pegolu dosiahli v rozmedzí 54 a 171 hodín od podania injekcie. Biologická dostupnosť (F) certolizumab pegolu po subkutánnom podaní, v porovnaní s intravenóznym podaním, je približne 80 % (rozmedzie 76 % až 88%).

Distribúcia

Vo farmakokinetickej analýze populácie pacientov s reumatoidnou artritídou bol zdanlivý distribučný objem (V/F) odhadovaný na 8,01 l a 4,71 l vo farmakokinetickej analýze populácie pacientov s ložiskovou psoriázou.

Biotransformácia a eliminácia

PEGyláciou, kovalentnou väzbou PEG polymérov na peptidy, sa oddiaľuje eliminácia týchto látok z krvného obehu viacerými mechanizmami, vrátane zníženého renálneho klírensu, zníženej proteolýzy a zníženej imunogenicity. Certolizumab pegol je preto Fab' fragmentom protilátky konjugovanej s PEG, aby predĺžil terminálny plazmatický eliminačný polčas Fab' fragmentu na hodnotu porovnateľnú s kompletnou molekulou protilátky. Polčas terminálnej eliminačnej fázy ($t_{1/2}$) bol pre všetky testované dávky približne 14 dní.

Klírens po subkutánnom podaní bol odhadovaný na 21,0 ml/h vo farmakokinetickej analýze populácie s reumatoidnou artritídou, s interindividuálnou variabilitou 30,8 % (CV) a intraindividuálnou variabilitou 22,0 %. Pri hodnotení predchádzajúcou metódou ELISA prítomnosť protilátok proti certolizumab pegolu viedla k približne trojnásobnému nárastu klírensu. V porovnaní s osobou

s hmotnosťou 70 kg je klírens o 29 % nižší u individuálnych pacientov s RA vážiacich 40 kg a o 38 % vyšší u pacientov vážiacich 120 kg. Klírens po subkutánnom podaní u pacientov s ložiskovou psoriázou bol 14 ml/h s intraindividuálnou variabilitou 22,2 % (CV).

Fab' fragment sa skladá z bielkovinových zložiek a predpokladá sa, že je odbúravajúci na peptidy a aminokyseliny proteolýzou. Dekonjugovaná PEG zložka sa rýchlo eliminuje z plazmy a vylučuje sa renálne v neznámej miere.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Neboli vykonané špecifické klinické štúdie, ktoré by hodnotili účinok poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku certolizumab pegolu alebo jeho PEG frakcie. Farmakokinetická analýza populácie pacientov s ľahkou poruchou renálnej funkcie nepreukázala žiadny vplyv klírnsu kreatinínu. Na to, aby bolo možné odporučiť dávkovanie pri stredne ťažkej a ťažkej poruche funkcie obličiek, nie je dostatok informácií. Predpokladá sa, že farmakokinetika PEG frakcie certolizumab pegolu závisí od funkcie obličiek, avšak u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nehodnotila.

Porucha funkcie pečene

Neboli vykonané špecifické klinické štúdie, ktoré by hodnotili vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku certolizumab pegolu.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Neboli vykonané špecifické klinické štúdie u starších pacientov. Avšak vo farmakokinetickej analýze populácie pacientov s reumatoidnou artritídou sa nepozoroval žiadny vplyv veku, 78 pacientov (13,2 % populácie) bolo vo veku 65 rokov alebo viac, pričom najstarší pacient mal 83 rokov. Vo farmakokinetickej analýze populácie nebol pozorovaný žiaden vplyv veku u dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou.

Gravidita ^{9}*

V klinickej štúdií 21 žien dostávalo Cimziu v udržiavacej dávke 200 mg alebo 400 mg každé 2 týždne alebo 400 mg každé 4 týždne počas gravidity a aspoň 13 týždňov po pôrode (pozri časť 4.6).

Na základe modelovania populačnej FK bol odhadnutý medián systémového vystavenia Cimzii pre skúmané režimy dávkovania o 22 % (AUC) a o 36 % (C_{min}) nižší počas gravidity (s najväčším znížením pozorovaným počas tretieho trimestra) v porovnaní so stavom po pôrode alebo u negravidných žien.

Hoci plazmatické koncentrácie certolizumabu pegolu boli nižšie počas gravidity v porovnaní so stavom po pôrode, stále boli v rozsahu koncentrácií pozorovaných u negravidných dospelých pacientok so psoriázou, axSpA a reumatoidnou artritídou.

Pohlavie

Pohlavie nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku certolizumab pegolu. Pretože sa klírens znižuje so znižujúcou sa telesnou hmotnosťou, ženy zvyčajne môžu dosiahnuť o niečo vyššiu systémovú expozíciu certolizumab pegolu.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Na základe údajov z II. a III. fázy klinického skúšania u pacientov s reumatoidnou artritídou bol stanovený vzťah expozícia – odpoveď populácie medzi priemernou plazmatickou koncentráciou certolizumab pegolu počas dávkovacieho intervalu (C_{avg}) a účinnosťou (definícia ACR 20 odpovede). Charakteristická C_{avg}, ktorá tvorí polovicu maximálnej pravdepodobnosti odpovede ACR 20 (EC50), bola 17 µg/ml (95 % IS: 10-23 µg/ml). Podobne, na základe údajov z III. fázy klinického skúšania u pacientov so psoriázou bol stanovený vzťah expozícia – odpoveď populácie medzi plazmatickou koncentráciou certolizumab pegolu a PASI s EC90 s hodnotou 11,1 µg/ml.

^{9*} Všimnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Pivotné predklinické štúdie bezpečnosti boli vykonané u opíc *Cynomolgus*. U potkanov a opíc sa, pri dávkach vyšších ako sú dávky u ľudí, histopatologicky zistila celulárna vakuolizácia prítomná najmä v makrofágoch viacerých orgánov (v lymfatických uzlinách, v miestach vpichu, v slezine, nadobličkách, maternici, cervixe, cievovkovej spleti mozgu a v epitelových bunkách cievovkovej spleti). Je pravdepodobné, že tento nález bol spôsobený bunkovým vychytávaním PEG komponentu. *In vitro* funkčné štúdie ľudských vakuolizovaných makrofágov naznačili, že všetky skúmané funkcie zostali zachované. Štúdie s potkanmi naznačili, že > 90 % podaného PEG sa eliminovalo počas 3 mesiacov po jednorazovej dávke, pričom hlavnou cestou exkrécie bolo vylúčenie močom.

Certolizumab pegol nereaguje skrížene s TNF hľadavcov. Preto boli reprodukčné toxikologické štúdie vykonané s homologickou skupinou rozoznávajúcou TNF potkanov. Význam týchto údajov pri hodnotení rizika u ľudí môže byť obmedzený. Neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky na zdravie matiek alebo fertilitu samíc, embryo-fetálne, peri- a postnatálne reprodukčné indexy u potkanov, ktorým bol po pretrvávajúcej supresii TNF α podávaný PEGylovaný Fab' fragment anti-rat TNF α (cTN3 PF). U samcov potkanov bola pozorovaná znížená motilita spermií a tendencia k poklesu počtu spermií.

Štúdie distribúcie preukázali, že prestup cTN3 PF placentou a materským mliekom do cirkulácie plodu a novorodenca je zanedbateľný. Certolizumab pegol sa neviaže na ľudský neonatálny Fc receptor (FcRn). Údaje z modelu ľudského placentárneho transferu s uzatvoreným okruhom *ex vivo* naznačujú nízky alebo zanedbateľný transfer do fetálneho kompartmentu. Okrem toho experimenty s transcytózou sprostredkovanou FcRn v bunkách transfektovaných ľudským FcRn poukázali na zanedbateľný transfer (pozri časť 4.6).

V predklinických štúdiách sa nepreukázali žiadne mutagénne ani klastogénne účinky. Štúdie na karcinogenicitu sa neuskutočnili s certolizumab pegolom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

octan sodný
chlorid sodný
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Čas použiteľnosti pri uchovávaní pri izbovej teplote do 25 °C, takisto pozri časť 6.4.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Náplň do dávkovacieho zariadenia uchovávajú sa vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Náplne do dávkovacieho zariadenia možno jednorazovo uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu maximálne 10 dní chránené pred svetlom. Po uplynutí tejto doby náplne do dávkovacieho zariadenia **musia byť použité alebo zlikvidované.**

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jednomililitrová náplň do dávkovacieho zariadenia obsahuje naplnenú injekčnú striekačku (zo skla typu I) s plunžerovým uzáverom (z bromobutylovej gumy). Naplnená injekčná striekačka obsahuje 200 mg certolizumab pegolu. Ochranný kryt ihly je zo styrén-butadiénovej gumy, ktorá obsahuje derivát latexu z prírodného kaučuku (pozri časť 4.4).

Veľkosť balenia: 2 náplne do dávkovacieho zariadenia a 2 liehové tampóny.

Multibalenie obsahujúce 6 (3 balenia po 2) náplní do dávkovacieho zariadenia a 6 (3 balenia po 2) liehových tampónov.

Multibalenie obsahujúce 10 (5 balení po 2) náplní do dávkovacieho zariadenia a 10 (5 balení po 2) liehových tampónov.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Podrobné pokyny na prípravu a podanie Cimzie v náplni do dávkovacieho zariadenia sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa a v Návode na použitie elektromechanického injekčného zariadenia ava.

Tento liek je určený len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brusel
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/09/544/008

EU/1/09/544/009

EU/1/09/544/010

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1. október 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. máj 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

30. 01. 2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.