



CIMZIA®
(Non-English)
Product Specifications

1-844-226-8277
info@medsupplysolutions.com
medsupplysolutions.com

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

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

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml'lik kullanıma hazır enjektör içinde:

Sertolizumab pegol 200 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum asetat 1.36 mg

Sodyum klorür 7.31mg

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

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektör içinde enjeksiyonluk çözelti

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

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

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, romatoid artrit teşhis ve tedavisinde deneyimli uzman hekimler tarafından başlatılmalı ve denetlenmelidir.

Pozoloji

Romatoid artritli olan erişkin hastalarda önerilen başlangıç dozu 0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg (her bir gün için 2 x 200 mg subkütan enjeksiyon) ve bunu takip edecek şekilde idame dozu olarak iki haftada bir 200 mg' dır. MTX, uygun olan durumlarda, CIMZIA ile tedavi boyunca sürdürülmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi

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

Dozu atlayan hastaların hatırlar hatırlamaz bir sonraki CIMZIA dozunu enjekte etmeleri ve ardından kullanma talimatında belirtildiği gibi her 2 haftada bir bunu izleyen dozları enjekte etmeye devam etmeleri tavsiye edilmelidir.

Uygulama şekli

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

CIMZIA;

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Enfeksiyonlar:

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

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

CIMZIA ile tedavi altındayken yeni bir enfeksiyon geliştiren hastalar yakından izlenmelidir. Eğer bir hastada yeni ciddi bir enfeksiyon gelişirse, enfeksiyon kontrol altına alınıncaya kadar CIMZIA uygulanmamalıdır. Tekrar eden veya fırsatçı enfeksiyon hikayesi olan veya hastaları enfeksiyona eğilimli hale getirebilen (eşzamanlı immunosupresif tedavilerin kullanımını içeren) altta yatan koşulları olan hastalarda CIMZIA'nın kullanımı hekimler tarafından dikkatlice değerlendirilmelidir.

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

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

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

Tüberküloz:

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

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

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

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

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

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

Hepatit B Virüs reaktivasyonu:

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

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

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

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar:

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

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

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

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

Pediyatrik maligniteler:

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

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH):

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

Konjestif kalp yetmezliği:

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

Hematolojik reaksiyonlar:

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

Nörolojik Reaksiyonlar:

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

Aşırı duyarlılık:

Çalışmalarda CIMZIA uygulamasını takiben nadir olarak ağır aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Eğer ağır reaksiyonlar oluşursa, CIMZIA ile tedavi derhal kesilmelidir ve uygun bir tedaviye geçilmelidir.

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

İmmünosupresyon:

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

Otoimmünite:

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

İmmünizasyonlar:

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

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

Diğer biyolojik ajanlarla eşzamanlı kullanım:

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

Cerrahi girişim:

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

Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) tayini:

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

Yaşlılarda:

65 yaş üstü hastalarda ölümle sonuçlanabilecek ciddi enfeksiyon riski 65 yaş altındakilere göre daha yüksektir.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: "B"

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

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

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

Klinik-dışı çalışmalar, sertolizumab pegol'ün homolog Fab parçacığının (Fc bölgesi olmayan) plasental geçişinin düşük veya ihmal edilebilir düzeyde olduğunu önermektedir (bkz. Bölüm 5.3). Tedavi edilen bir kadının yeni doğan bebeğinin plazmasında düşük düzeyde sertolizumab pegol olduğu sınırlı bir klinik veri ile gösterilmiştir. Sonuç olarak bu bebeklerde enfeksiyon riski atılmış olabilir. Anne rahmindeyken sertolizumab pegol'e maruz kalmış bebeklere canlı aşı

uygulamasını, annenin hamilelik esnasında aldığı son CIMZIA dozunu takiben en az 5 ay boyunca önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilité

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

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

CIMZIA, romatoid artritli 2,367 hastada kontrollü ve açık etiketli çalışmalarda 57 aya kadar çalışılmıştır. Aşağıda sıklık grubuna göre kategorize edilen veriler, esas olarak, kontrollü periyod boyunca CIMZIA alan 1,774 hasta ve plasebo alan 647 hastanın dahil edildiği pivotal kontrollü çalışmalara dayanmaktadır.

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

Kontrollü çalışmalar boyunca, advers olaylara bağlı tedaviyi bırakan hastaların oranı CIMZIA ile tedavi edilen hastalar için %5 ve plasebo alan hastalar için %2.5'tur.

En yaygın görülen advers reaksiyonlar, "Enfeksiyon ve enfestasyon" (CIMZIA ile tedavi edilen hastaların %15.5'i, plasebo alan hastaların %7.6'sında) ve "Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar" (CIMZIA ile tedavi edilen hastaların %10.0'u, plasebo alan hastaların %9.7'sinde) olarak bilinen sistem organ sınıflarına aittir.

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

Bu sıklık kategorileri aşağıda tanımlanmıştır:

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

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

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

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

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

Benign, malign ve tanımlanmamış neoplazmlar (kistler ve polipler)

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

Seyrek: Gastrointestinal tümörler, melanoma

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

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

Yaygın olmayan: Anemi, lenfadenopati, trombositopeni, trombositoz

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

Bağışıklık sistemi bozuklukları

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

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

Endokrin bozukluklar

Seyrek: Tiroid bozuklukları

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

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

Seyrek: Hemosideroz

Psikiyatrik bozukluklar

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

Seyrek: İntihar girişimi, deliryum, mental bozukluk

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrıları (migren dahil), duyuusal anormallikler

Yaygın olmayan: Periferik nöropatiler, sersemlik hissi, tremor

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

Bilinmiyor: Multipl skleroz*, Guillain-Barre sendromu*

Göz bozuklukları

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

Kulak ve labirent bozuklukları

Yaygın olmayan: Vertigo

Seyrek: Tinnitus

Kardiyak bozukluklar

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

Seyrek: Perikardit, atriyoventriküler blok

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Hipertansiyon

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

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

Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar

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

Seyrek: İnterstisyel akciğer hastalığı, pnömoni

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Bulantı

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

Seyrek: Odinofaji, hipermotilite

Hepatobilyer bozukluklar

Yaygın: Hepatit (hepatik enzim artışı dahil)

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

Seyrek: Kolelitiyazis

Deri ve subkütanöz doku bozuklukları

Yaygın: Döküntü

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

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

İskelet-kas, bağ dokusu ve kemik bozuklukları

Yaygın olmayan: Kas bozuklukları, kan kreatinin fosfokinaz artışı

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

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

Seyrek: Nefropati (Nefrit dahil)

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

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

Seyrek: Seksüel disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

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

Seyrek: Fistül (herhangi bir bölgede)

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kan alkalın fosfataz artışı, koagülasyon zamanında uzama

Seyrek: Kan ürik asidinde artış

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın olmayan: Cilt yaralanmaları, iyileşmenin bozulması

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

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

Enfeksiyonlar:

Romatoid artritte plasebo kontrollü klinik çalışmalarda yeni enfeksiyon vakalarının insidansı tüm CIMZIA ile tedavi edilen hastalar için 0.91/hasta-yılı iken plasebo alan hastalar için ise 0.72/hasta-yılı'dır. Enfeksiyonlar; başlıca üst solunum yolu enfeksiyonları, herpes enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları ve alt solunum yolu enfeksiyonlarından oluşmaktadır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)

Plasebo kontrollü çalışmalarda, plasebo gruplarına kıyasla CIMZIA tedavi gruplarında daha fazla yeni ciddi enfeksiyon advers reaksiyon vakası olmuştur (tüm CIMZIA dozları için 0.06/hasta-yılı iken plasebo için 0.02/hasta-yılı'dır). Ciddi enfeksiyon olarak tüberküloz, invazif fırsatçı enfeksiyonlar (pnömositoz, fungal özofajit, nokardiyoz ve dissemine herpes zoster) yer almaktadır. Zaman boyunca devam eden maruziyet ile artan enfeksiyon riski kanıtı bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar:

4,136 hasta yılını temsil eden 2,367 hastanın tedavi edildiği, CIMZIA RA klinik çalışmalarda derideki non-melanomlar hariç 3 lenfoma vakasını kapsayan 30 malignite gözlenmiştir. Romatoid artrit klinik çalışmalarında CIMZIA ile oluşan lenfoma vakalarının insidans oranı, 0.07/100 hasta-yılı iken melanoma vakalarının insidans oranı 0.02/100 hasta-yılıdır. (bkz. Bölüm 4.4)

Otoimmünite:

Başlangıçta ANA negatif olan hastalarda, CIMZIA ile tedavi edilenlerin %16.7'si pozitif ANA titresi geliştirirken, plasebo grubunda bu oran, deneklerin %12.0'sidir. Başlangıçta anti-dsDNA negatif olan hastalarda, CIMZIA ile tedavi edilenlerin %2.2'si pozitif anti-dsDNA titresi

geliştirirken, plasebo grubunda bu oran, deneklerin %1.0'idir. Romatoid artrit için hem plasebo kontrollü hem açık etiketli uzun süreli takip çalışmalarında, yaygın olmayan lupus-benzeri sendrom vakaları bildirilmiştir. Diğer immün-aracılı koşullar ile ilgili seyrek bildiri bulunmaktadır; CIMZIA ile nedensel ilişki bilinmemektedir. CIMZIA ile uzun süreli tedavinin otoimmün hastalıklar geliştirme üzerine etkisi bilinmemektedir.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları:

Plasebo-kontrollü romatoid artrit klinik çalışmalarında, CIMZIA ile tedavi edilen hastaların %6.4'ü, plasebo alan hastaların ise %6.5'u enjeksiyon bölgesi reaksiyonu (eritem, kaşıntı, hematoma, ağrı, şişme veya morarma) geliştirmiştir. CIMZIA ile tedavi edilen hastaların %1.5'unda enjeksiyon bölgesi ağrısı gözlenmiştir ve hiçbir vaka tedavinin kesilmesine neden olmamıştır.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Tümör nekroz faktör alfa (TNF α) inhibitörleri
ATC kodu: L04AB05

Etki mekanizması:

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

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

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

Klinik etkililik:

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

kombine halde sübkutan olarak uygulanmıştır. CIMZIA'nın MTX'dan ayrı olarak DMARD'ler ile kombine kullanımına ait bir deneyim bulunmamaktadır.

Tablo 1: Klinik çalışma tanımı

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

mTSS: modifiye Total Net Skor

ACR cevabı:

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

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

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

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

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

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

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

Radyografik cevap:

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

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

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

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

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

Fiziksel fonksiyon cevabı ve sağlıkla ilişkili sonuçlar:

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

İmmünojenisite:

CIMZIA'ya karşı antikorları olan (en az 1 kez tespit edilmiş) hastaların genel yüzdesi Faz III RA plasebo-kontrollü çalışmada %7.7'dir. Antikor-pozitif hastaların yaklaşık üçte biri (toplam popülasyonun %2.6'sı) *in vitro* nötralize edici aktivitesi olan antikorlara sahiptir. Eşzamanlı immünosupresan (MTX) ile tedavi edilen hastalar, başlangıçta immünosupresan almayan

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

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

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

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

Emilim:

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

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Sertolizumab pegol plazma konsantrasyonları büyük ölçüde doz-orantılıdır

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş:

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

Cinsiyet:

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

Karaciğer/ Böbrek yetmezliği:

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

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

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

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Sertolizumab pegol, rodent TNF ile çapraz reaksiyona girmemektedir. Bu nedenle, üreme toksikoloji çalışmaları, sıçan TNF'i tanıyan bir homolog reaktifi ile yapılmıştır. Bu verilerin değeri ile insan risk değerlendirmesi sınırlayıcı olabilir. Devam eden TNF α supresyonunu

takiben bir rodent anti-rat TNF α PEG'lenmiş Fab' (cTN3 PF) kullanarak sıçanlarda anne sağlığında ve üreme potansiyelinde, embriyo-fetal ve peri- ve post natal üreme indisleri üzerinde advers etki görülmemiştir. Erkek sıçanlarda, sperm motilitesinin azalması ve sperm sayısında bir düşme trendi gözlenmiştir.

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum asetat
Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları olmadığından bu tıbbi ürünler diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

Enjektörün hiçbir bileşeni lateks içermez.

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

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

Bu tıbbi ürün sadece tek bir kullanım içindir.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

135/01

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.12.2012

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-