

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CIMZIA 200 mg/ml 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 $\alpha$ ) karşı rekombinant hümanize bir antikor Fab' parçacığdır ve polietilen glikol (PEG) ile konjuge edilmiştir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektör içinde enjeksiyonluk çözelti

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

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Romatoid artrit

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

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

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

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

### Crohn hastalığı

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

### Psöriyatik artrit

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

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

### Aksiyel spondilartrit

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

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

## 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

### Pozoloji

#### Yükleme dozu

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

#### İdame dozu

##### *Romatoid artrit*

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

##### *Psöriyatik artrit*

Psöriyatik artriti olan erişkin hastalarda başlangıç dozundan sonra önerilen idame dozu iki haftada bir 200 mg'dır. Klinik cevabın teyidinden sonra, dört haftada bir 400 mg'lık alternatif

idame dozu düşünülebilir. MTX, uygun olan durumlarda, CIMZIA ile tedavi boyunca sürdürülmelidir.

#### *Aksiyel spondilartrit*

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

#### *Crohn hastalığı*

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

### **Uygulama sıklığı ve süresi**

Romatoid artrit, psöriyatik artrit ve aksiyel spondilartrit endikasyonları için mevcut veriler, tedavinin 12 haftası içinde klinik cevabın elde edildiğini öne sürmektedir. Devam eden tedavi, tedavinin ilk 12 haftası içinde terapötik fayda bulgusu göstermeyen hastalarda dikkatlice tekrar değerlendirilmelidir.

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

### **Uygulama şekli**

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

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

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

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

#### **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 enfeksiyonu da dahil, tüm enfeksiyonların bulgu ve belirtileri için yakından takip edilmelidir. CIMZIA' nın eliminasyonu, 5 ayı bulabileceği için, bu periyod boyunca izleme devam etmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

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

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

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

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

##### Tüberküloz:

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

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

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

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

Latent tüberküloz için negatif bir testi olmasına rağmen tüberküloz için önemli risk faktörleri olan hastalarda ve uygun bir tedavi seyrinin konfirme edilmediği, geçmişte latent veya aktif tüberküloz hikayesi olan hastalarda CIMZIA ile tedaviye başlanmadan anti-tüberküloz tedavisinin kullanımını ayrıca düşünülmelidir. BCG aşısı olup olmadığına bakılmaksızın latent tüberküloz enfeksiyonu için herhangi bir potansiyel olması durumunda, CIMZIA ile tedaviye başlamadan önce, tüberküloz taraması için uygun testlerin yapılması düşünülmelidir.

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

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

Hepatit B Virüs reaktivasyonu:

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

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

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

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar:

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

Malignite gelişiminde TNF antagonist tedavisinin potansiyel rolü bilinmemektedir. Malignite geçmişi olan hastalarda TNF antagonist tedavisine başlanması veya tedavi esnasında malignite geliştiren hastalarda tedaviye devam edilmesi düşünüldüğü zaman önlem alınmalıdır.

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

CIMZIA (tüm endikasyonlar için) ve diğer TNF 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). Crohn hastalığı ve diğer hastalıkların CIMZIA çalışmalarının kontrollü ve açık etiketli bölümleri süresince, 1.319 plasebo alan hastada 100 hasta yılında 0,6 (0,1, 1,7) oranına karşı, CIMZIA tedavisi alan 4.650 hastada 100 hasta yılı başına 0,5 (0,4, 0,7) oranında (%95 güven aralığı) malignite (non-melanoma deri kanseri hariç) gözlemlenmiştir. Çalışmaların kontrollü kısımlarının sınırlı süresi ve kontrol grubundaki hasta sayısı, kesin sonuçlar çıkarabilmeyi engellemiştir.

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

Pazarlama sonrası verilerde, TNF antagonisti ile tedavi edilen hastalarda lösemi vakaları bildirilmiştir. Uzun süreli, yüksek derecede aktif inflamatuvar hastalığı olan romatoid artritli hastalarda artan bir lenfoma ve lösemi riski bulunmaktadır ve bu durum risk tahminlerini zorlaştırmaktadır. Kronik olarak immünosupresan tedavilerine ihtiyaç duyan Crohn hastaları, TNF antagonist tedavisinin yokluğunda dahi lenfoma gelişimi açısından genel popülasyondan daha yüksek risk altında olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Malignite geçmişi olan hastaları içeren veya CIMZIA alırken malignite geliştiren hastalarda tedavinin devam ettiği hiçbir klinik çalışma yapılmamıştır.

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

#### Deri kanserleri:

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

#### Pediyatrik maligniteler:

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

TNF antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası dönemde, çok agresif bir hastalık seyrine sahip, genellikle ölümcül ve T hücreli lenfomanın nadir bir türü olan Hepatosplenik T hücreli lenfoma vakaları bildirilmiştir. Bildirilen TNF antagonisti vakalarından çoğu Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan adolesan ve genç erişkin erkeklerde meydana gelmiştir. Bu hastaların hemen hepsi TNF antagonistiyle eş zamanlı olarak veya teşhisten önce immünosupresan azatiyoprin ve/veya 6-merkaptopürin kullanmışlardır. CIMZIA ile tedavi edilen hastalarda Hepatosplenik T hücreli lenfoma gelişmesi riski göz ardı edilemez.

**Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH):**

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

**Konjestif kalp yetmezliği:**

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

**Hematolojik reaksiyonlar:**

Aplastik anemi dahil pansitopeni vakaları TNF antagonistleri ile nadir olarak bildirilmiştir. Medikal olarak anlamlı sitopeniyi (örn. lökopeni, pansitopeni, trombositopeni) içeren hematolojik sistem advers reaksiyonları, CIMZIA ile bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tüm hastalara, CIMZIA kullanırken, kan diskrazileri veya enfeksiyonunu (örn. sürekli ateş, morarma, kanama, solgunluk) düşündürülen 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 kullanımı, multipl skleroz da dahil olmak üzere nadir olarak demiyelinizan hastalığın yeni başlayan veya şiddetlenen klinik belirtileri ve/veya radyografik kanıtı ile ilişkilendirilmiştir. Önceden var olan veya yakın zamanda başlayan demiyelinizan bozuklukları olan hastalarda, CIMZIA tedavisine başlamadan önce, TNF antagonist tedavisinin yararları ve riskleri dikkatlice değerlendirilmelidir. Nöbet bozukluğu, nörit, ve periferik nöropatiyi içeren nadir nörolojik bozukluklar CIMZIA ile tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir.

**Aşırı duyarlılık:**

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

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

**İmmünoşüpresyon:**

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

#### Otoimmünite:

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

#### Bağışıklama:

CIMZIA ile tedavi edilen hastalara, canlı aşılarda aşılama yapılabilir. CIMZIA alan hastalarda; canlı aşılar 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 antikor yanıtı gözlemlenmiştir. CIMZIA ve eşzamanlı olarak metotreksat alan hastalarda, tek başına CIMZIA alan hastalara kıyasla daha düşük humoral yanıt gözlemlenmiştir. Bu durumun klinik açıdan önemi bilinmemektedir.

#### Diğer biyolojik ajanlarla eşzamanlı kullanım:

Anakinra (bir interlökin-1 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 toksisiteler ortaya çıkabilir. Bu nedenle, CIMZIA'nın anakinra veya abatacept ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

#### Cerrahi girişim:

CIMZIA ile tedavi edilen hastalarda cerrahi prosedürlerle ilgili güvenilirlik deneyimi sınırlıdır. Eğer bir cerrahi girişim planlanıyorsa, 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 (aPTZ) tayini:

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

#### **Yaşlılarda:**

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



CIMZIA, 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 (NSAİİ) ve analjezikler ile eşzamanlı tedavinin, sertolizumab pegolün farmakokinetiğini etkilemediği gösterilmiştir.

CIMZIA ve anakinra, abatacept, rituksimab veya natalizumabın birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

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

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Geriatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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

##### **Gebelik dönemi**

Bilinen gebelik sonuçları ile CIMZIA'ya maruz kalmış 500'den fazla prospektif olarak toplanan gebelikten elde edilen veriler (birinci trimester sırasında 400'den fazla gebelik CIMZIA'ya maruz kalmıştır) CIMZIA'nın malformatif bir etkisi olduğuna işaret etmemektedir. Ancak, makul bir kesinlikle, gebelik sırasında CIMZIA uygulanması ile ilişkili riskte bir artışın olmadığı sonucuna varmak için mevcut klinik deneyim çok sınırlıdır.

Bir kemirgen anti-rat TNF $\alpha$ '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- $\alpha$  inhibisyonuna bağılı olarak gebelik sırasında uygulanan CIMZIA, yenidoğanlarda normal immün yanıtını etkileyebilir. CIMZIA gebelik esnasında sadece eğer klinik olarak ihtiyaç duyuluyorsa kullanılmalıdır.

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).

CIMZIA ile tedavi edilen Crohn hastalığı olan 10 hamile kadında yürütülen bağımsız klinik çalışmada, maternal kandaki ve doğumun gerçekleştiği günde kordon ve infant kanındaki (n=12) sertolizumab pegol konsantrasyonları ölçülmüştür. CIMZIA'nın son dozu (her anne için 400 mg), ortalama olarak doğumdan 19 gün (5-42 gün aralığında) önce verilmiştir. Plazma sertolizumab pegol konsantrasyonları, kordon kanında <0,41-1,66  $\mu\text{g/mL}$ , infant kanında <0,41-1,58  $\mu\text{g/mL}$  ve maternal kanda 1,87-59,57  $\mu\text{g/mL}$  olmuştur. İnfantlardaki plazma sertolizumab pegol konsantrasyonları, annelerdekinden (en az %75) daha düşük olmuş ve bu durum sertolizumab pegolün plasental transferinin düşük seviyede olduğunu göstermiştir. Bir infantta, plazma sertolizumab pegol konsantrasyonu 4 haftadan uzun bir sürede 1.02'den 0.84  $\mu\text{g/mL}$ 'ye inmiştir ve bu durum CIMZIA'nın infantlarda erişkinlerden daha düşük oranda elimine edilebileceğini de göstermiştir.

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

### **Laktasyon dönemi**

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

Bu doğrultuda, CIMZIA, emzirme sırasında kullanılabilir.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

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

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

## **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

##### *Romatoid artrit*

CIMZIA, romatoid artritli 4.049 hastada kontrollü ve açık etiketli çalışmalarda 92 aya kadar çalışılmıştır. Aşağıda sıklık grubuna göre kategorize edilen veriler, esas olarak, kontrollü periyod boyunca CIMZIA alan 2.965 hasta ve plasebo alan 1.137 hastanın dahil edildiği pivotal kontrollü çalışmalara dayanmaktadır.

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

Kontrollü çalışmalar boyunca, advers reaksiyonlara bağlı tedaviyi bırakan hastaların oranı CIMZIA ile tedavi edilen hastalar için %4,4 ve plasebo alan hastalar için %2,7'dir.

En yaygın görülen advers reaksiyonlar, "Enfeksiyon ve enfestasyon" (CIMZIA ile tedavi edilen hastaların %14,4'ü, plasebo alan hastaların %8,0'inde) ve "Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar" (CIMZIA ile tedavi edilen hastaların %8,8'i, plasebo alan hastaların %7,4'ünde) ve deri ve deri altı doku hastalıkları (CIMZIA ile tedavi edilen hastaların %7,0'ı, plasebo alan hastaların %2,4'ünde) olarak bilinen sistem organ sınıflarına aittir.

##### *Crohn hastalığı*

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

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

Kontrollü klinik çalışmalarda advers reaksiyonlar dolayısıyla tedaviden kesilen Crohn hastalarının oranı, CIMZIA için %8, plasebo için %7 olmuştur. CIMZIA'nın bırakılmasına yol açan en yaygın advers reaksiyonlar (en az 2 hasta için ve plasebodan daha yüksek bir insidansla) abdominal ağrı (%0,4 CIMZIA, %0.2 plasebo), diyare (%0,4 CIMZIA, %0 plasebo) ve intestinal obstrüksiyon (%0,4 CIMZIA, %0 plasebo) olmuştur.

### *Aksiyel spondilartrit*

CIMZIA, 24 haftalık plasebo kontrollü fazı takip eden 24 haftalık doz-kör periyot ve 156 haftalık açık etiketli tedavi periyodu içeren, 4 yıla kadar süren AS001 klinik çalışmasında aktif aksiyel spondilartriti olan 325 hastada çalışılmıştır. CIMZIA ile tedavi edilen aksiyel spondilartritli hastalar için güvenlilik profili, romatoid artritteki güvenlilik profili ve CIMZIA ile elde edilen önceki deneyimler ile tutarlılık göstermektedir.

### *Psöriyatik artrit*

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

Pazarlama sonrası ve romatoid artrit ve Crohn hastalığı 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 ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (elde edilen verilerle tahmin edilemiyor).

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

### **Enfeksiyon ve enfestasyonlar**

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

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

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

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

**Seyrek:** Gastrointestinal tümörler, melanoma

**Bilinmiyor:** Merkel hücreli karsinom\*

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

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

**Yaygın olmayan:** Anemi, lenfadenopati, trombositopeni, trombositoz

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

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

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

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

### **Endokrin hastalıklar**

**Seyrek:** Tiroid bozuklukları

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

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

**Seyrek:** Hemosideroz

### **Psikiyatrik hastalıklar**

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

**Seyrek:** İntihar girişimi, deliryum, mental bozukluk

### **Sinir sistemi hastalıkları**

**Yaygın:** Baş ağrısı (migren dahil), 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 hastalıkları**

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

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

**Yaygın olmayan:** Tinnitus, vertigo

### **Kardiyak hastalıklar**

**Yaygın olmayan:** Kardiyomiyopatiler (kalp yetmezliği dahil), iskemik koroner arter bozuklukları (miyokard enfarktüsü ve angina pectoris dahil), aritmiler (atriyal fibrilasyon dahil), palpasyonlar

**Seyrek:** Perikardit, atriyoventriküler blok, perikardiyal efüzyon

### **Vasküler hastalıklar**

**Yaygın:** Hipertansiyon

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

**Seyrek:** Serebrovasküler olay, arteriyoskleroz, Raynaud fenomeni, livedo reticularis, telanjyektazi

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

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

**Seyrek:** İnterstisyel akciğer hastalığı, pnömoni

### **Gastrointestinal hastalıklar**

**Yaygın:** Bulantı

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

**Seyrek:** Odinofaji, hipermotilite

### **Hepatobiliyer hastalıklar**

**Yaygın:** Hepatit (hepatik enzim artışı dahil)

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

**Seyrek:** Kolelitiyazis, otoimmün hepatit\*\*

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

**Yaygın:** Döküntü

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

**Seyrek:** Deri dökülmesi ve deskuamasyonu, büllöz koşullar, saç dokusu bozukluğu, Stevens-Johnson sendromu\*\*\*, eritema multiforme\*\*\*

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları**

**Yaygın olmayan:** Kas bozuklukları, kan kreatinin fosfokinaz artışı

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

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

**Seyrek:** Nefropati (Nefrit dahil), nefrotik sendrom

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

**Yaygın olmayan:** Menstrual siklus ve uterin kanama bozuklukları (amenore dahil), meme bozuklukları, spontan düşük ve azospermi

**Seyrek:** Seksüel disfonksiyon

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

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

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

**Seyrek:** Fistül (herhangi bir bölgede)

### **Araştırmalar**

**Yaygın olmayan:** Kan alkalin 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 CİMZİA ile görülme sıklığı bilinmemektedir.

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

\*\*\* Bu olaylar TNF antagonistleri ile ilişkilidir.

Enfeksiyonlar:

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

Romatoid artritte plasebo kontrollü klinik çalışmalarda yeni enfeksiyon vakalarının insidans oranı tüm CIMZIA ile tedavi edilen hastalar için 1,03/hasta-yılı iken plasebo alan hastalar için 0,92/hasta-yılı'dır. Enfeksiyonlar; başlıca üst solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları ve herpes viral enfeksiyonlarından oluşmaktadır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)

Plasebo kontrollü romatoid artrit klinik çalışmalarda, plasebo gruplarına kıyasla CIMZIA tedavi gruplarında daha fazla yeni ciddi enfeksiyon advers reaksiyon vakası olmuştur (tüm CIMZIA dozları için 0,07/hasta-yılı iken plasebo için 0,02/hasta-yılı'dır). En sık görülen ciddi enfeksiyonlar pnömoni ve tüberküloz enfeksiyonlarıdır. Ciddi enfeksiyonlar arasında ayrıca invazif fırsatçı enfeksiyonlar (pnömositoz, fungal özofajit, nokardiyoz ve dissemine herpes zoster gibi) yer almaktadır. Zaman boyunca devam eden maruziyet ile artan enfeksiyon riski kanıtı bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

**Malig niteler ve lenfoproliferatif bozukluklar:**

9.227 hasta yılını temsil eden 4.049 hastanın tedavi edildiği, CIMZIA RA klinik çalışmalarda derideki non-melanomlar hariç 5 lenfoma vakasını kapsayan 121 malignite gözlenmiştir. Romatoid artrit klinik çalışmalarında CIMZIA ile oluşan lenfoma vakalarının insidans oranı, 0,05/100 hasta-yılı iken melanoma vakalarının insidans oranı 0,08/100 hasta-yılıdır (bkz. Bölüm 4.4). Faz III psöriatik artrit klinik çalışmasında bir lenfoma vakası gözlenmiştir. Crohn hastalığı ve diğer araştırma kullanımları için CIMZIA'nın kontrollü çalışmalarında, CIMZIA ile tedavi edilen 2.657 hasta arasında bir lenfoma vakası ve plasebo alan 1.319 hasta arasında bir Hodgkin lenfoma meydana gelmiştir.

**Otoimmünite:**

Crohn hastalığındaki klinik çalışmalarda, negatif başlangıç ANA titrelerine sahip plasebo alan hastaların %2'si ve CIMZIA ile tedavi edilen hastaların %4'ü, çalışmalar esnasında pozitif titreler geliştirmiştir. CIMZIA ile tedavi edilen 1,564 Crohn hastasından biri lupus sendromuna benzer semptomlar geliştirmiştir.

Romatoid artrit klinik çalışmalarında, başlangıçta ANA negatif olan hastalarda, CIMZIA ile tedavi edilenlerin %16,7'si pozitif ANA titresi geliştirirken, plasebo grubunda bu oran, deneklerin %12,0'sidir. Başlangıçta anti-dsDNA negatif olan hastalarda, CIMZIA ile tedavi edilenlerin %2,2'si pozitif anti-dsDNA titresi geliştirirken, plasebo grubunda bu oran, deneklerin %1,0'idir. Romatoid artrit için hem plasebo kontrollü hem açık etiketli uzun süreli takip çalışmalarında, yaygın olmayan lupus-benzeri sendrom vakaları bildirilmiştir. Diğer immün-aracılı koşullar ile ilgili seyrek bildiri bulunmaktadır; CIMZIA ile nedensel ilişki bilinmemektedir. CIMZIA ile uzun süreli tedavinin otoimmün hastalıklar geliştirme üzerine etkisi bilinmemektedir.

**Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları:**

Plasebo-kontrollü romatoid artrit klinik çalışmalarında, CIMZIA ile tedavi edilen hastaların %5,8'i, plasebo alan hastaların ise %4,8'i enjeksiyon bölgesi reaksiyonu (eritem, kaşıntı, hematoma, ağrı, şişme veya morarma gibi) geliştirmiştir. CIMZIA ile tedavi edilen hastaların

%1,5'unda enjeksiyon bölgesi ağrısı gözlenmiştir ve hiçbir vaka tedavinin kesilmesine neden olmamıştır.

**Kreatin fosfokinaz yüksekliği:**

Romatid artrit (RA) popülasyonuna kıyasla aksiyel spondilaritli (AksSpA) hastalarda genellikle kreatin fosfokinaz (CPK) yüksekliği daha sık görülmüştür. Görülme sıklığı hem plasebo alan hastalarda (AksSpA popülasyonunda %2,8; RA popülasyonunda %0,4) hem CIMZIA ile tedavi edilen hastalarda (AksSpA popülasyonunda %4,7; RA popülasyonunda %0,8) artmıştır. AksSpA çalışmasındaki CPK yüksekliği çoğunlukla hafif ila orta şiddette, doğal olarak geçici, tedaviden kesilmeye neden olacak bir vaka bulunmamasıyla birlikte klinik açıdan önemi bilinmemektedir.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: İmmünoşupresanlar, tümör nekroz faktör alfa (TNF $\alpha$ ) inhibitörleri  
ATC kodu: L04AB05

Etki mekanizması:

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

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

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

**Klinik etkililik:**



### Crohn hastalığı

Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CHAI) 220-450 (dahil) puan olarak ifade edilen, orta ila şiddetli aktif Crohn hastalığı olan 18 ve üzeri yaşta hastalarda yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü iki çalışmada CIMZIA'nın etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir

### Çalışma Crohn Hastalığı 1 (CH1)

Çalışma CH1, aktif Crohn hastalığı olan 662 hastada yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışma olmuştur. CIMZIA veya plasebo, 0, 2 ve 4. haftalarda ve daha sonra 24. haftaya kadar her dört haftada bir uygulanmıştır. Çalışma CH1 için bulgular, Tablo A'da sunulmaktadır. 6. haftada, kontrollerle karşılaştırıldığında, CIMZIA ile tedavi edilen hastalar için klinik yanıt verenlerin oranı istatistiksel olarak önemli oranda daha büyük olmuştur. Klinik remisyon oranlarındaki fark, 6. haftada istatistiksel olarak önemli olmamıştır. Hem 6. hem de 26. haftada klinik yanıt içerisinde olan hastaların oranındaki fark da istatistiksel olarak önemli olmuş ve klinik yanıtın devamlılığını göstermiştir.

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

Zaman noktası	Yanıt veya Remisyon %'si (%95 GA)	
	Plasebo (N=328)	CIMZIA 400 mg (N=331)
6. Hafta		
Klinik Yanıt <sup>#</sup>	%27 (%22, %32)	%35 (%30, %40)*
Klinik Remisyon <sup>#</sup>	%17 (%13, %22)	%22 (%17, %26)
26. Hafta		
Klinik Yanıt	%27 (%22, %31)	%37 (%32, %42)*
Klinik Remisyon	%18 (%14, %22)	%29 (%25, %34)*
Hem 6. hem 26. Hafta		
Klinik Yanıt	%16 (%12, %20)	%23 (%18, %28)*
Klinik Remisyon	%10 (%7, %13)	%14 (%11, %18)

\* p-değeri < 0.05 lojistik regresyon testi  
# Klinik yanıt, CHAI'de en az 100 puan azalma olarak ifade edilmektedir; klinik remisyon CHAI ≤ 150 puan olarak ifade edilmektedir.

### Çalışma CH2

Çalışma CH2, aktif Crohn hastalığı olan hastalarda randomize bir tedaviden çekilme çalışması olmuştur. Çalışmaya giren tüm hastalar, başlangıçta 0, 2 ve 4. haftalarda CIMZIA 400 mg ile dozlanmış ve daha sonra 6. haftada klinik yanıt (CHAI skorunda en az 100 puanlık azalma olarak tanımlanmaktadır) için değerlendirilmiştir. 428 klinik yanıt verenden oluşan bir grup, 8. haftadan başlayarak 24. haftaya kadar idame tedavisi olarak her dört haftada bir CIMZIA 400 mg veya plasebo almak üzere 6. haftada randomize edilmiştir. Son değerlendirme, 26. haftadaki CHAI skoruna dayanmıştır.

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

Tablo B Çalışma CH2 – Klinik Yanıt ve Klinik Remisyon

Zaman noktası	Yanıt veya Remisyon %'si (%95 GA)	
	CIMZIA 400 mg x 3 + Plasebo	CIMZIA 400 mg

	N=210	N=215
26. Hafta		
Klinik Yanıt <sup>#</sup>	%36 (%30, %43)	%63 (%56, %69)*
Klinik Remisyon <sup>#</sup>	%29 (%22, %35)	%48 (%41, %55)*
* p < 0.05 # Klinik yanıt, CHAI' de en az 100 puan azalma olarak ifade edilmektedir; klinik remisyon CHAI ≤ 150 puan olarak ifade edilmektedir.		

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

#### Romatoid artrit

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

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

Tablo 1: Klinik çalışma tanımı

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

C-EARLY (52 haftaya kadar)	879	MTX ile 400 mg (0,2,4. hafta) MTX ile 2 haftada bir 200mg	DMARD-naif hastalarda yapısal hasarın inhibisyonu ve belirti ve bulgularının tedavisi için değerlendirme Primer sonlanım noktası: 52.haftada sürdürülebilir remisyon* gösteren hastaların oranı
-------------------------------	-----	--	---

mTSS: modifiye Total Sharp Skoru

\*52. haftada sürdürülebilir remisyon 40 ve 52. haftanın her ikisinde DAS28[ESR]<2.6 olarak tanımlanmıştır.

Belirti ve bulgular:

Klinik çalışmalar RA-I ve RA-II'nin sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Sırasıyla her iki klinik çalışmada da plaseboya kıyasla 1. Hafta ve 2.Hafta'dan istatistiksel açıdan daha büyük ACR 20 ve ACR 50 cevapları elde edilmiştir. 52. Hafta (RA-I) ve 24. Hafta (RA-II) boyunca cevaplar korunmuştur. RA-I'de başlangıçta aktif tedaviye randomize edilen 783 hasta arasından, 508'i 52 haftalık plasebo kontrollü tedaviyi tamamlamış ve açık etiketli ek çalışmaya girmiştir. Bunların arasından, 427'si 2 yıllık açık etiketli takip çalışmasını tamamlamıştır ve bu nedenle toplamda 148 haftalık bir süre CIMZIA'ya maruziyet olmuştur. Bu zaman noktasında gözlenen ACR20 cevap oranı %91'dir. 28 Eklem Değerlendirildiği Hastalık Aktivite İndeksi – Eritrosit Sedimentasyon Hızı (DAS28 (ESR))'de başlangıçtan düşme (RA-I), plaseboya kıyasla 52. Haftada (RA-I) ve 24. Haftada (RA-II) anlamlı ölçüde daha büyüktür (p<0,001) ve açık etiketli ek çalışmadan RA-I'e kadar 2 yıl boyunca bu durum korunmuştur.

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

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

CIMZIA vs. plasebo: \*p≤0,01, \*\*p<0,001

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

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

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

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

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

Cevap	Plasebo + MTX N=213	CIMZIA 200 mg + MTX N= 655
<b>Sürdürülebilir remisyon*</b> (40. ve 52. haftada DAS28(ESR) <2.6)	%15,0	%28,9**
<b>Sürdürülebilir düşük hastalık aktivitesi</b> (40. ve 52. haftada DAS28(ESR) ≤3.2)	%28,6	%43,8**

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

Bütün analiz kısmı, cevapsızlara istinaden eksik değerler için kullanılmıştır.

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

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

Radyografik cevap:

RA-I’de yapısal eklem hasarı radyografiksel olarak değerlendirilmiş ve bu, başlangıca kıyasla 52. haftada mTSS ve bileşenlerinde, erozyon skorunda ve eklem boşluk daralma skorunda değişiklik olarak ifade edilmiştir. CIMZIA hastaları, 24. Hafta ve 52. Haftada plasebo alan hastalara kıyasla anlamlı ölçüde daha az radyografik ilerleme göstermiştir. (bakınız Tablo 4). Plasebo grubunda, hastaların %52’si, CIMZIA 200 mg tedavi grubundaki hastaların ise %69’u, 52. haftada radyografik ilerleme (mTSS ≤0,0) göstermemiştir.

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

	<b>Plasebo + MTX N=199 Ortalama (SD)</b>	<b>CIMZIA 200mg +MTX N=393 Ortalama (SD)</b>	<b>CIMZIA 200mg + MTX – Plasebo+ MTX Ortalama farkı</b>
mTSS 52. Hafta	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Erozyon skoru 52. Hafta	1,5 (4.3)	0,1 (2,5)	-1,4
Eklem boşluk daralma skoru 52. Hafta	1,4 (5.0)	0,4 (4,2)	-1,0

p değerleri, hem mTSS hem erozyon skoru için <0,001, eklem boşluk daralma skoru için de ≤0,01'dir. Başlangıca göre sıralanmış değişimlerdeki her ölçüm için bölge ve tedavinin faktör olarak ve başlangıç değerinin de kovaryant olarak alındığı bir ANCOVA analizi yapılmıştır.

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

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

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

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

Lineer ekstrapolasyon ile radyografik kısım

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

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

Fiziksel fonksiyon cevabı ve sağlıkla ilişkili sonuçlar:

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

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

*DoseFlex klinik çalışması*

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

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

Bu çalışmanın primer sonlanım noktası 34. haftada ACR 20 cevap verme oranıdır. 34. haftadaki sonuçlar Tablo 6'da gösterilmiştir. 34. haftada İki CIMZIA rejimi de sürdürülebilir klinik cevap vermiştir ve bu cevap istatistiksel olarak plaseboya karşılık anlamlıdır. ACR 20 sonlanım noktasına hem 2 haftada bir 200 mg'lık hem de 4 haftada bir 400 mg'lık CIMZIA ile erişilmiştir.

Tablo 6: 34. haftada Doseflex klinik çalışmasındaki ACR cevabı

0-16 Hafta arasında tedavi rejimi	0., 2. ve 4. Haftada CIMZIA 400 mg + MTX ve bunu takiben her 2 haftada bir CIMZIA 200 mg + MTX		
18. ila 34. hafta arasında randomize, çift kör tedavi rejimi	Plasebo + MTX N=69	Her 2 haftada bir CIMZIA 200 mg + MTX N=70	Her 4 haftada bir CIMZIA 400 mg + MTX N=69
ACR20 p-değeri*	%45 N/A	%67 0,009	%65 0,017
ACR50 p-değeri*	%30 N/A	%50 0,020	%52 0,010
ACR70 p-değeri*	%16 N/A	%30 0,052	%38 0,005

N/A: Uygulanabilir değildir.

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

### Psöriyatik artrit

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

Hastaların daha önce bir TNF antagonistiyle tedavi edilmiş olmasına izin verilmiş ve hastaların %20'si daha önce TNF antagonistine maruz kalmıştır. Hastalar 0, 2 ve 4'üncü haftada 400 mg'lık CIMZIA yükleme dozu (her iki tedavi kolu için) veya plasebo almış ve bunu takiben iki haftada bir 200 mg veya dört haftada bir 400 mg CIMZIA veya 2 haftada bir plasebo ile idame etmiştir. Eş zamanlı NSAİ ilaç ve konvansiyonel DMARD alan hastaların yüzdesi sırası ile

%72,6 ve %70,2'dir. İki primer sonlanım noktası; 12. Haftada ACR20 cevabını veren hastaların yüzdesi ile 24. haftadaki modifiye Total Net Skorunda (mTSS'de) başlangıç noktasından olan değişikliktir. Predominant semptomları sakroilit ya da aksiyel spondilartrit olan hastalarda CIMZIA'nın etkililiği ve güvenliliği ayrı olarak analiz edilmemiştir.

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

ACR cevabı:

CIMZIA ile tedavi edilen hastalara, plasebo alan hastalara kıyasla 12. Hafta ve 24. Haftada istatistiksel anlamı daha yüksek ( $p<0,001$ ) ACR 20 cevabı elde edilmiştir. ACR20 cevap verenlerin yüzdesi, CIMZIA ile tedavi edilen hastalar için (her 2 haftada bir 200 mg veya her dört haftada bir 400 mg CIMZIA) plaseboya kıyasla başlangıçtan 24. Haftaya kadar her ziyarette klinik olarak anlamlıdır (her ziyarette nominal  $p\leq 0,001$ ). CIMZIA ile tedavi edilen hastalarda 12. ve 24. Haftada psöriyatik artrit periferik aktivite parametrelerinde (örn. şiş eklem sayısı, ağrılı/hassas eklem sayısı, daktilit ve entezit) iyileşmeler görülmüştür (nominal  $p$  değeri  $p\leq 0,001$ ). PsA001 klinik çalışmasının temel etkililik sonuçları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: PsA001 klinik çalışmasının temel etkililik sonuçları (hasta yüzdeleri)

Cevap	Plasebo N=136	CIMZIA <sup>(a)</sup> 200 mg 2 haftada bir N=138	CIMZIA <sup>(b)</sup> 400 mg 4 haftada bir N=135
<b>ACR20</b>			
12. Hafta	%24	%58**	%52**
24. Hafta	%24	%64**	%56**
<b>ACR50</b>			
12. Hafta	%11	%36**	%33**
24. Hafta	%13	%44**	%40**
<b>ACR70</b>			
12. Hafta	%3	%25**	%13*
24. Hafta	%4	%28**	%24**

Cevap	Plasebo N=86	CIMZIA <sup>(a)</sup> 200 mg 2 haftada bir N=90	CIMZIA <sup>(b)</sup> 400 mg 4 haftada bir N=76
<b>PASI 75<sup>(c)</sup></b>			
12. Hafta	%14	%47***	%47***
24. Hafta	%15	%62***	%61***
48. Hafta	N/A	%67	%62

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

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

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

\* $p<0,01$ , CIMZIA vs plasebo

\*\*p<0,001, CIMZIA vs plasebo  
\*\*\*p<0,001(nominal), CIMZIA vs plasebo  
Sonuçlar randomize gruptandır.

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

Başlangıçta her 2 haftada bir 200 mg veya her 4 haftada bir 400 mg CIMZIA alacak şekilde randomize edilen 273 hastadan 237'si (%86,8'i) 48. Haftada halen tedaviyi almaya devam etmiştir. Her 2 haftada bir 200 mg CIMZIA ile randomize edilen 138 hastadan 92, 68 ve 48'i 48. haftada sırasıyla ACR20/50/70 cevabı vermiştir. Her 4 haftada bir 400 mg CIMZIA ile randomize edilen 135 hastadan 89, 62 ve 41'i sırasıyla ACR20/50/70 cevabı vermiştir.

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

Radyografik cevap:

PsA001 klinik çalışmasında yapısal eklem hasarının ilerlemesinin inhibisyonu radyografik olarak değerlendirilmiş ve bu, başlangıca kıyasla 24. haftada mTSS ve bileşenlerinde, erozyon skorunda ve eklem aralığı daralma skorunda değişiklik olarak ifade edilmiştir. mTSS skoru psöriyatik artrit için el distal interfalanksiyal eklemlerinin dahil edilmesi ile modifiye edilmiştir. CIMZIA tedavisi 24. Haftada başlangıçtan itibaren mTSS skorundaki değişiklik ile tayin edildiği gibi radyografik ilerlemeyi plasebo alan hastalara kıyasla anlamlı ölçüde inhibe etmiştir. (LS ortalama [ $\pm$ SE] skoru plasebo grubunda 0,28 [ $\pm$ 0,07] iken CIMZIA bütün dozajlar grubunda 0,06 [ $\pm$ 0,06]: p=0,007).

Radyografik ilerleme riski yüksek olan hasta alt grubunda (başlangıç m TSS skoru>6), radyografik ilerlemenin inhibisyonu CIMZIA tedavisi ile 48 haftaya kadar elde edilmiştir. Çalışmada kalan hastalarda radyografik ilerlemenin inhibisyonu 216. haftaya kadar korunmuştur.

Fiziksel fonksiyon cevabı ve sağlık ile ilişkili sonuçlar:

PsA001 klinik çalışmasında hastaların fiziksel fonksiyonları Sağlık Değerlendirme Anketi-Engellilik İndeksi ile; ağrıları Artrit Ağrısı Hasta Değerlendirmesi ile yorgunlukları ise Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirilerek CIMZIA ile tedavi olan hastalarda plaseboya kıyasla önemli derecede iyileşme olduğu bildirilmiştir. CIMZIA ile tedavi edilen hastalarda, psöriyatik artrit yaşam kalitesi (PsAQoL) ve SF-36 Fiziksel ve Mental Bileşenler ile ölçülen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde ve Çalışma Üretkenlik Anketi ile ölçülen psöriyatik artrit ile ilişkili iş ve evde üretkenlikte, plaseboya kıyasla, önemli derecede iyileşme bildirilmiştir. Bu iyileşmeler 48. Haftaya kadar devam etmektedir. Daha önce belirtilen tüm sonuçlarda iyileşme 216 hafta boyunca korunmuştur.

*Aksiyel spondilartirit*

CIMZIA'nın etkililiği ve güvenliliği Uluslararası Spondilartirit Değerlendirme Topluluğu (ASAS) tarafından aksiyel spondilartirit sınıflandırma kriterlerinde belirtildiği şekilde; en az üç



aydır aktif aksiyel spondilartriti olan, 18 yaş ve üzeri 325 erişkin hastada yapılan çok merkezli, randomize, plasebo-kontrollü, çift-kör klinik çalışma (AS001) ile değerlendirilmiştir.

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

Tüm hastaların %16'sı daha önce TNF antagonistine maruz kalmıştır. Hastalar 0, 2 ve 4'üncü haftada 400 mg'lık CIMZIA yükleme dozu (her iki tedavi kolu için) veya plasebo almış ve daha sonra iki haftada bir 200 mg veya dört haftada bir 400 mg CIMZIA ya da plasebo ile tedaviye devam etmiştir. Hastaların %87,7'si eşzamanlı NSAİ kullanmıştır. Primer etkililik sonlanım noktası on ikinci haftadaki ASAS20 cevap oranıdır.

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

#### Temel Etkililik Sonuçları:

AS001 klinik çalışmasında 12. haftada ASAS20 cevapları; plasebo alan hastaların %38'ine kıyasla 2 haftada bir 200 mg CIMZIA alan hastaların %58'inde, dört haftada bir 400 mg CIMZIA alan hastaların %64'ünde elde edilmiştir (p<0,01). Genel popülasyonda, ASAS20 cevap verenlerin yüzdesi, plasebo grubuna kıyasla 2 haftada bir 200mg CIMZIA ve 4 haftada bir 400mg CIMZIA alan tedavi gruplarında 1. Haftadan 24. Haftaya kadar her ziyarette, klinik olarak anlamlı ve önemli ölçüde daha yüksektir (her bir ziyarette (p $\leq$ 0,001)). 12. ve 24. Haftalarda ASAS40 cevabı görülen hasta yüzdesi, CIMZIA tedavi gruplarında plasebo alan gruba kıyasla daha yüksektir.

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

ASAS 5/6, Kısmi Remisyon ve BASDAI-50'deki iyileşmeler 12. ve 24. Haftada istatistiksel açıdan önemlidir ve 48. Haftaya kadar genel popülasyonda ve alt popülasyonda korunmuştur. AS001 klinik çalışmasından elde edilen temel etkililik sonuçları, Tablo 8'de gösterilmiştir. Çalışmada kalan hastalarda, daha önce belirtilen tüm temel etkililik sonuçlarında iyileşme tüm popülasyonda ve alt popülasyonlarda 204 hafta boyunca korunmuştur.

Tablo 8: AS001 klinik çalışmasındaki temel etkililik sonuçları (hasta yüzdesi)

Parametre	Ankilozan spondilit	Non-radyografik aksiyel spondilartrit	Aksiyel Spondilartrit Genel popülasyon
-----------	---------------------	---------------------------------------	--

	<b>Plasebo N=57</b>	<b>CIMZIA Bütün doz rejimleri<sup>(a)</sup> N=121</b>	<b>Plasebo N=50</b>	<b>CIMZIA bütün doz rejimleri<sup>(a)</sup> N=97</b>	<b>Plasebo N=107</b>	<b>CIMZIA bütün doz rejimleri<sup>(a)</sup> N=218</b>
<b>ASAS20<sup>(b,c)</sup></b>						
12. Hafta	%37	%60*	%40	%61*	%38	%61**
24. Hafta	%33	%69**	%24	%68**	%29	%68**
<b>ASAS40<sup>(c,d)</sup></b>						
12. Hafta	%19	%45**	%16	%47**	%18	%46**
24. Hafta	%16	%53**	%14	%51**	%15	%52**
<b>ASAS 5/6<sup>(c,d)</sup></b>						
12. Hafta	%9	%42**	%8	%44**	%8	%43**
24. Hafta	%5	%40**	%4	%45**	%5	%42**
<b>Kısmi remisyon<sup>(c,d)</sup></b>						
12. Hafta	%2	%20**	%6	%29**	%4	%24**
24. Hafta	%7	%28**	%10	%33**	%9	%30**
<b>BASDAI 50<sup>(c,d)</sup></b>						
12. Hafta	%11	%41**	%16	%49**	%13	%45**
24. Hafta	%16	%49**	%20	%57**	%18	%52**

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

(b) Randomize kısımdan alınan sonuçlar

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

(d) Bütün analiz kısmı

NA = mevcut değil

\*p≤ 0,05 CIMZIA vs plasebo

\*\*p<0,001 CIMZIA vs plasebo

#### Spinal mobilite:

Spinal mobilite Bath Ankilozan Spondilit Mobilite İndeksi ile çift-kör, plasebo kontrollü periyotta, başlangıç, 12. hafta ve 24. hafta dahil çeşitli zaman noktalarında değerlendirilmiştir. Başlangıç sonrası ziyaretlerin her birinde CIMZIA ile tedavi edilen hastalarda plasebo alan hastalara kıyasla klinik olarak anlamlı ve istatistiksel açıdan belirgin farklar gösterilmiştir. Kronik yapısal hasarın non-radyografik aksiyel spondilit artrit hastalarında daha az olması nedeniyle plasebodan farklılık; non-radyografik aksiyel spondilartirit alt popülasyonda ankilozan spondilit alt popülasyonuna kıyasla daha yüksek olmaya eğilimlidir.

Çalışmada kalan hastalarda Bath Ankilozan Spondilit Mobilite İndeksi lineer skorunda 24. haftada elde edilen iyileşme 204 hafta boyunca korunmuştur.

#### Fiziksel fonksiyon cevabı ve sağlık ile ilişkili sonuçlar:

AS001 klinik çalışmasında, hastaların fiziksel fonksiyonları BASFI ile; ağrı ise Total ve Noktürnal Sırt Ağrısı Numaralandırılmış Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirilerek CIMZIA ile tedavi olan hastalarda plaseboya kıyasla önemli derecede iyileşme olduğu bildirilmiştir. BASDAI – yorgunluk maddesi ile bildirildiği üzere yorgunluk durumunda; Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi, SF-36 Fiziksel ve Mental Bileşen Özetleri ve tüm alan skorları ile ölçüldüğü

üzere sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde plaseboya kıyasla önemli derecede iyileşme olduğu bildirilmiştir. CIMZIA ile tedavi edilen hastalarda, plaseboya kıyasla çalışma üretkenlik anketi ile bildirildiği üzere işte ve evde aksiyel spondilartrit ilişkili üretkenlikte belirgin iyileşmeler olduğu bildirilmiştir. Çalışmada kalan hastalarda, daha önce belirtilen tüm sonuçlarda iyileşmeler 204 hafta boyunca büyük ölçüde korunmuştur.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) inflamasyonun inhibisyonu:

153 hastanın dahil edildiği bir görüntüleme alt çalışmasında, inflamasyon belirtileri MRI ile 12. haftada değerlendirilmiş ve bu, başlangıca kıyasla sakroiliak eklemler için SPARCC (Kanada Spondilartrit Araştırma Konsorsiyumu) skorunda ve omurga için Berlin modifikasyonlarından bir skor olan ASpiMRI skorunda değişiklik olarak ifade edilmiştir. CIMZIA ile tedavi edilen hastalarda (tüm doz gruplarında), 12. haftada genel aksiyel spondilartrit popülasyonu ile birlikte ankilozan spondilit ve non-radyografik aksiyel spondilartrit alt popülasyonlarında, sakroiliak eklemler ve omurgadaki inflamasyon belirtilerinde belirgin inhibisyon gözlenmiştir. Çalışmada kalan, başlangıç değerleri ve 204. hafta değerleri değerlendirilen hastalarda hem sakroiliak eklemlerde (n=72) hem de omurgada (n=82) inflamatuvar belirtilerin inhibisyonu aksiyel spondilartriti olan popülasyonun tamamında ve ayrıca AS ve nr-askSpA alt popülasyonlarında 204 hafta boyunca büyük ölçüde korunmuştur.

İmmünojenisite:

#### *Romatoid Artrit*

CIMZIA'ya karşı antikorları olan (en az 1 kez tespit edilmiş) hastaların genel yüzdesi RA plasebo-kontrollü çalışmada %9,6'dır. Antikor-pozitif hastaların yaklaşık üçte biri *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.

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

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

#### *Psöriyatik artrit*

Psöriyatik artritli olan hastalar ile yapılan Faz III plasebo kontrollü çalışmada (PsA001) 24. Haftaya kadar CIMZIA'ya karşı antikorları olan (en az 1 kez tespit edilmiş) hastaların genel yüzdesi %11,7'dir. Antikor oluşumu ilaç plazma konsantrasyonunda azalma ile ilişkilendirilmiştir.

Tüm çalışma boyunca (4 yıla kadar süren maruziyet), en az bir durumda saptanabilen, CIMZIA'ya karşı antikor oluşturan hastaların toplam oranı %17,3'tür (%8,7'sinde CIMZIA'ya

karşı geçici antikor oluşumu, ilave olarak %8,7'sinde ise kalıcı antikor oluşumu görülmüştür.). İlaç plazma konsantrasyonlarında sürekli düşüş olan antikor pozitif hastaların toplam oranı %11,5 olarak hesaplanmıştır.

### *Aksiyel spondilartrit*

Aksiyel spondilartriti olan hastalar ile yapılan Faz III plasebo kontrollü çalışmada (AS001) 24. Haftaya kadar CIMZIA'ya karşı antikorları olan (en az 1 kez tespit edilmiş) hastaların genel yüzdesi %4,4'tür. Antikor oluşumu ilaç plazma konsantrasyonunda azalma ile ilişkilendirilmiştir.

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

### *RA, PSA ve AkSpA endikasyonları için*

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.

### *Crohn hastalığı*

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

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler:**

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

### Emilim:

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

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

### Dağılım:

RA hasta popülasyonunda yapılan farmakokinetik analizde, sanal dağılım hacmi (V/F) 8,01 L olarak hesaplanmıştır.

Kararlı durum dağılım hacmi (V/F) RA ve Crohn hasta popülasyon farmakokinetik analizlerinde 6 ila 8L 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. Sertolizumab pegol metabolizması insanlarda çalışılmamıştır.

### Eliminasyon:

Test edilen tüm dozlar için terminal eliminasyon fazı yarılanma ömrü ( $t_{1/2}$ ) yaklaşık 14 gündür. RA popülasyon farmakokinetik analizinde 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.

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

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

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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 hücresel vaküolasyon bulunmuştur. PEG bileşiğinin hücresel alımı sonucu bu bulgunun ortaya çıkması olasıdır. İnsan vaküole makrofajların *in vitro* fonksiyonel çalışmaları, test edilen tüm fonksiyonların muhafaza edildiğini göstermektedir. Sıçanlardaki çalışmalar, uygulanan PEG'in %90'ından fazlasının tek doz uygulamayı takiben 3 ay içinde elimine olduğunu ve başlıca atılım yolunun idrarla atılım olduğunu göstermektedir.

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

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

Klinik öncesi çalışmalarda mutajenik veya klastojenik etkiler gösterilmemiştir. CIMZIA'nın karsinojenisite potansiyelini değerlendirmek için hayvanlar üzerinde uzun süreli çalışmalar yapılmamıştır. Sertolizumab pegol Ames testinde, insan periferik kan lenfositleri kromozomal bozukluk tayininde veya fare kemik iliği mikronükleus tayininde genotoksik bulunmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

## **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum asetat  
Sodyum klorür  
Enjeksiyonluk su

## **6.2 Geçimsizlikler**

Geçimlilik çalışmaları olmadığından bu tıbbi ürünler diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

## **6.3 Raf ömrü**

24 ay

## **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

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

## **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

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

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

## **8. RUHSAT NUMARASI**

135/01

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 13.12.2012  
Ruhsat yenileme tarihi: -

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

....