SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cimzia 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje certolizumabum pegolum 200 mg v 1 ml.

Certolizumab pegol je rekombinantní humanizovaný Fab fragment protilátky proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa (TNFα) produkovaný *Escherichia coli* a konjugovaný s polyethylenglykolem (PEG).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý až opalescentní, bezbarvý až žlutý roztok. pH roztoku je přibližně 4,7.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida
Cimzia je, v kombinaci s methotrexátem (MTX), indikována k:

- léčbě středně závažné až závažné formy aktivní revmatoidní artritidy (RA) u dospělých pacientů, u kterých je odpověď na léčbu chorobu modifikujícími antirevmatickými léky (DMARD - Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), včetně MTX, nedostatečná. Cimzii lze podávat v monoterapii v případě nesnášenlivosti MTX nebo je-li pokračování léčby MTX nevhodné.
- léčbě závažné, aktivní a progresivní formy RA u dospělých pacientů dosud neléčených MTX nebo jinými DMARD.

Bylo zjištěno, že Cimzia snižuje rychlost progrese poškození kloubu hodnocené rentgenem a zlepšuje fyzickou funkci při podávání v kombinaci s MTX.

Axiální spondylartritida
Cimzia je indikována k léčbě dospělých pacientů se závažnou aktivní axiální spondylartritidou, kterou tvoří:

Ankylozující spondylitida (AS) (též známá jako axiální spondylartritida radiograficky prokázaná)
Dospělí se závažnou aktivní ankylozující spondylitidou, u kterých zatím nedošlo při léčbě nesteroidními antirevmatiky (NSA) k přiměřené odpovědi nebo kteří tyto léky netolerují.

Axiální spondylartritida bez radiografického průkazu AS (též známá jako axiální spondylartritida radiograficky neprokázaná)
Dospělí se závažnou aktivní axiální spondylartritidou bez radiografického průkazu AS, ale s objektivními známkami zánětu podle zvýšení C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo podle

magnetické rezonance, u kterých při léčbě NSA zatím nedošlo k přiměřené odpovědi nebo kteří tyto léky netolerují.

Psoriatická artritida
Cimzia je, v kombinaci s MTX, indikována k léčbě dospělých pacientů s aktivní psoriatickou artritidou, u kterých je odpověď na předchozí léčbu DMARD nedostatečná.

Cimzii lze podávat v monoterapii v případě nesnášenlivosti methotrexátu nebo je-li pokračování léčby methotrexátem nevhodné.

Ložisková psoriáza
Cimzia je indikována k léčbě středně závažné až závažné formy ložiskové psoriázy u dospělých, u nichž je indikována systémová léčba.

Podrobnosti o terapeutické účinnosti viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu Cimzií by měl zahajovat a sledovat odborný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě nemocí, na které je Cimzia indikována. Pacienti léčení Cimzií by měli být vybaveni zvláštní kartičkou s připomenutím.

Dávkování

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida, axiální spondylartritida, ložisková psoriáza

Zaváděcí dávka
Doporučená úvodní dávka Cimzie u dospělých pacientů je 400 mg (podaná jako 2 subkutánní injekce, každá po 200 mg) v 0., 2. a 4. týdnu. Pokud je to vhodné, nemělo by se podávání MTX v průběhu léčby Cimzií u revmatoidní artritidy a psoriatické artritidy přerušovat.

Udržovací dávka
Revmatoidní artritida
Po úvodní dávce je doporučená udržovací dávka Cimzie pro dospělé pacienty s revmatoidní artritidou 200 mg každé 2 týdny. Jakmile je potvrzena klinická odpověď, může být zvážena alternativní udržovací dávka 400 mg každé 4 týdny. Pokud je to vhodné, nemělo by se podávání MTX v průběhu léčby Cimzií přerušovat.

Axiální spondylartritida
Po úvodní dávce je doporučená udržovací dávka Cimzie pro dospělé pacienty s axiální spondylartritidou 200 mg každé 2 týdny, nebo 400 mg každé 4 týdny. Po alespoň 1 roce léčby přípravkem Cimzia může být u pacientů s trvalou remisí zváženo snížení udržovací dávky na 200 mg každé 4 týdny (viz bod 5.1).

Psoriatická artritida
Po úvodní dávce je doporučená udržovací dávka Cimzie pro dospělé pacienty s psoriatickou artritidou 200 mg každé 2 týdny. Jakmile je potvrzena klinická odpověď, může být zvážena alternativní udržovací dávka 400 mg každé 4 týdny. Pokud je to vhodné, nemělo by se podávání MTX v průběhu léčby Cimzií přerušovat.

Dostupné údaje pro výše uvedené indikace naznačují, že klinické odpovědi je obvykle dosaženo během 12 týdnů léčby. Pokračování léčby je třeba pečlivě znovu zvážit u pacientů, kteří nevykazují žádné známky terapeutického přínosu během prvních 12 týdnů léčby.

Ložisková psoriáza

Po úvodní dávce je doporučená udržovací dávka přípravku Cimzia pro dospělé pacienty s ložiskovou psoriázou 200 mg každé 2 týdny. U pacientů s nedostatečnou odpovědí lze zvážit dávku 400 mg každé 2 týdny (viz bod 5.1).

Dostupné údaje u dospělých s ložiskovou psoriázou naznačují, že klinické odpovědi se obvykle dosáhne během 16 týdnů léčby. Pokračování léčby je třeba pečlivě zvážit u pacientů, kteří nevykazují žádné známky terapeutického přínosu během prvních 16 týdnů léčby. Někteří pacienti s úvodní částečnou odpovědí se mohou následně zlepšit při pokračování léčby po 16 týdnech.

Opomenutá dávka
Pacienti, kteří si opomenou podat dávku, musí být poučeni, že mají aplikovat injekci s další dávkou Cimzie ihned, jakmile si na ni vzpomenou, a v injekcích následujících dávek poté pokračovat tak, jak byli instruováni.

Zvláštní populace
Pediatrická populace(< 18 let)
Bezpečnost a účinnost Cimzie u dětí a dospívajících ve věku pod 18 let nebyla ještě stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti (≥ 65 let)
Žádná úprava dávky není nutná. Analýzy populační farmakokinetiky neprokázaly žádný vliv věku (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin a jater
U těchto pacientů nebylo podávání Cimzie hodnoceno. Nelze učinit žádné doporučení, pokud jde o dávkování (viz bod 5.2).

Způsob podání
Celý obsah předplněné injekční stříkačky (1 ml) je nutno podat výlučně subkutánní injekcí. Mezi vhodná místa pro aplikaci injekce patří stehno nebo břicho.

Po příslušném školení v technice injekce si pacienti mohou předplněnou injekci Cimzie sami aplikovat, pokud jejich lékař rozhodne, že je to vhodné a při dalším sledování lékařem dle potřeby. Předplněná injekční stříkačka s chráničem jehly smí být použita pouze zdravotnickými pracovníky. Lékař by měl prodiskutovat s pacientem, která forma balení injekčního roztoku je nejvhodnější.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní tuberkulóza nebo jiné závažné infekce jako sepse nebo oportunní infekce (viz bod 4.4).

Středně závažné až závažné srdeční selhání (NYHA třída III/IV) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost
Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce
Pacienti musí být pečlivě monitorováni na známky a příznaky infekcí včetně tuberkulózy před, během a po léčbě Cimzií. Protože eliminace certolizumab pegolu trvá až 5 měsíců, monitoring by měl pokračovat po celou tuto dobu (viz bod 4.3).

Léčba Cimzií nesmí být zahájena u pacientů s klinicky významnou aktivní infekcí, včetně chronických nebo lokalizovaných infekcí, pokud infekce není pod kontrolou (viz bod 4.3).

Pacienty, u kterých se vyvine během léčby Cimzií nová infekce, je třeba pečlivě sledovat. Pokud u pacienta vznikne nová závažná infekce, je nutno podávání Cimzie přerušit, dokud není infekce pod kontrolou. Lékaři musí být opatrní při zvažování použití Cimzie u pacientů s anamnézou rekurentní nebo oportunní infekce nebo u pacientů se základním onemocněním, které může pacienta ke vzniku infekcí disponovat, včetně současného použití imunosupresivních léků.

U pacientů s revmatoidní artritidou se nemusí objevit typické příznaky infekce včetně horečky, a to vzhledem k jejich základnímu onemocnění a současně podávaným léčivým přípravkům. Z tohoto důvodu je důležité časné zjištění jakékoli infekce, zejména časné zjištění atypických klinických projevů závažné infekce, aby bylo minimalizováno zpoždění diagnózy a zahájení léčby.

U pacientů léčených Cimzií byly hlášeny závažné infekce, včetně sepse a tuberkulózy (včetně tuberkulózy miliární, diseminované a extrapulmonální), a oportunní infekce (např. histoplazmóza, nokardie, kandidiáza). Některé z těchto případů byly fatální.

Tuberkulóza
Před zahájením léčby Cimzií musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost aktivní i neaktivní (latentní) tuberkulózní infekce. Toto vyšetření musí zahrnovat detailní anamnézu u pacientů s osobní anamnézou tuberkulózy, u pacientů s možným předchozím kontaktem s jinými jedinci s aktivní tuberkulózou, u pacientů užívajících dříve a/nebo v současnosti imunosupresivní léčbu. Vhodné screeningové testy, např. tuberkulinový kožní test a rentgen plic, je třeba provést u všech pacientů (mohou platit místní doporučení). Doporučuje se, aby provedení těchto testů bylo zaznamenáno v kartičce s připomenutím pro pacienta. Předepisujícím lékařům je nutno připomenout riziko falešné negativity výsledku tuberkulinového kožního testu zejména u pacientů, kteří jsou vážně nemocní nebo imunokompromitovaní.

Pokud je diagnostikována aktivní tuberkulóza před zahájením léčby nebo během ní, terapie Cimzií nesmí být zahájena, respektive je nutno ji přerušit (viz bod 4.3).

Pokud existuje podezření na inaktivní (“latentní”) tuberkulózu, je nutno konzultovat lékaře, specializujícího se na léčbu tuberkulózy. Za všech situací, které jsou popsány níže, je nutno velmi pečlivě zvážit poměr přínosu a rizika léčby Cimzií.

Pokud je diagnostikována latentní tuberkulóza, je nutno zahájit příslušnou terapii antituberkulotiky před zahájením léčby Cimzií v souladu s místními doporučeními.
Podávání antituberkulotik je nutno zvážit před zahájením léčby Cimzií také u pacientů s anamnézou latentní nebo aktivní tuberkulózy, u kterých nelze potvrdit odpovídající léčebnou kúru, a též u pacientů, u kterých jsou přítomny významné rizikové faktory tuberkulózy i při negativitě testu na latentní tuberkulózu. Pokud je potenciálně přítomna jakákoli latentní tuberkulózní infekce, je nutno zvážit biologické testy pro screening tuberkulózy před zahájením léčby Cimzií, a to bez ohledu na BCG vakcinaci.

Přes dřívější nebo souběžnou profylaktickou léčbu tuberkulózy se případy aktivní tuberkulózy vyskytly u pacientů léčených antagonisty TNF, včetně Cimzie. U některých pacientů, kteří byli úspěšně léčeni na aktivní tuberkulózu, se během léčby Cimzií tuberkulóza opětně vyvinula.

Pacienti musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékaře, pokud se u nich během léčby Cimzií nebo po ní vyskytnou příznaky a projevy, které naznačují tuberkulózní infekci (např. přetrvávající kašel, úbytek na hmotnosti, zvýšená teplota, netečnost).

Reaktivace viru hepatitidy B (HBV)
Reaktivace hepatitidy B se objevovala u pacientů, kterým byl podáván antagonista TNF, včetně certolizumab pegolu, kteří jsou chronickými přenašeči viru (tj. s pozitivitou povrchového antigenu). V některých případech došlo k fatálnímu průběhu.

Pacienti před zahájením léčby Cimzií mají být vyšetřeni na HBV infekci. U pacientů s pozitivním výsledkem testu na HBV infekci se doporučuje konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou hepatitidy B.

Pacienty, kteří jsou přenašeči HBV a vyžadují léčbu Cimzií, je nutno pečlivě sledovat na známky a příznaky aktivní HBV infekce v průběhu léčby a po několik měsíců následujících po jejím ukončení. Adekvátní údaje o léčbě pacientů, kteří jsou přenašeči HBV a užívají spolu s terapií antagonistou TNF antivirovou léčbu jako prevenci reaktivace HBV, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k reaktivaci HBV, by se mělo podávání Cimzie ukončit a měla by se zahájit účinná antivirová terapie s vhodnou podpůrnou léčbou.

Malignity a lymfoproliferativní onemocnění
Potenciální role léčby antagonisty TNF ve vývoji malignit není známa. Je nutná opatrnost při zvažování léčby antagonisty TNF u pacientů s anamnézou malignity, nebo při zvažování pokračování léčby u pacientů, u kterých se malignita rozvinula.

Podle současných znalostí u pacientů léčených antagonisty TNF nelze vyloučit možné riziko vývoje lymfomů, leukemie nebo jiných malignit.

V klinických studiích s Cimzií a s jinými antagonisty TNF bylo mezi pacienty léčenými antagonisty TNF hlášeno více případů lymfomů a jiných malignit než u kontrolních pacientů, kteří dostávali placebo (viz bod 4.8). Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy leukemie u pacientů léčených antagonisty TNF. Existuje zvýšené riziko vzniku lymfomu a leukemie u pacientů s revmatoidní artritidou s dlouhotrvajícím vysoce aktivním zánětlivým onemocněním, což komplikuje odhad rizika.

Nebyly provedeny žádné studie s pacienty s anamnézou malignity nebo u pacientů, kteří pokračovali v léčbě při vývoji malignity během podávání Cimzie.

Kožní karcinomy
U pacientů léčených antagonisty TNF včetně certolizumab pegolu byly hlášeny melanom a karcinom z Merkelových buněk (viz bod 4.8). Doporučuje se periodické vyšetření kůže, zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro karcinom kůže.

Pediatrická malignita
Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny malignity, některé fatální, u dětí, dospívajících a mladých dospělých (do 22 let), kterým byly podávány antagonisté TNF (zahájení léčby ve věku ≤18 let). Asi polovina hlášených případů byly lymfomy. Ostatní případy odpovídaly různým druhům malignit a zahrnovaly vzácné malignity obvykle spojované s imunosupresí. Riziko vývoje malignit u dětí a dospívajících léčených antagonisty TNF nemůže být vyloučeno.

Z postmarketingové praxe u pacientů léčených antagonisty TNF byly hlášeny případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu. Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu se vyznačuje velmi agresivním průběhem onemocnění a je obvykle fatální. Nejvíce z těchto hlášených případů u antagonistů TNF se vyskytlo u dospívajících a mladých pacientů mužského pohlaví s Crohnovou nemocí nebo s ulcerózní kolitidou. Většina z těchto pacientů byla léčena imunosupresivy azathioprin a/nebo 6-merkaptopurin současně s antagonisty TNF při nebo před diagnózou. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu nelze u pacientů léčených Cimzií vyloučit.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)
V ověřovací klinické studii hodnotící podávání jiného antagonisty TNF, infliximabu, bylo hlášeno u pacientů se středně závažnou až závažnou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) více malignit, většinou malignit plic a hlavy nebo krku, u pacientů léčených infliximabem oproti pacientům kontrolním. Všichni pacienti měli anamnézu těžkého kuřáctví. Proto je nutná opatrnost při podávání jakéhokoliv antagonisty TNF u pacientů s CHOPN, stejně jako u pacientů se zvýšeným rizikem malignity, daným těžkým kuřáctvím.

Městnavé srdeční selhání
Cimzia je kontraindikována u středně závažného až závažného srdečního selhání (viz bod 4.3).
V klinické studii s jiným antagonistou TNF bylo pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšená úmrtnost z důvodu městnavého srdečního selhání. Případy městnavého srdečního selhání byly hlášeny také u pacientů s revmatoidní artritidou, léčených Cimzií. Cimzii je nutno používat opatrně u pacientů s mírným stupněm srdečního selhání (NYHA třída I/II). Léčbu Cimzií je nutno přerušit u pacientů, u kterých příznaky městnavého srdečního selhání nově vzniknou nebo se tyto příznaky zhorší.

Hematologické reakce
Hlášení pancytopenie, včetně aplastické anemie, byla u podávání antagonistů TNF vzácná. Při léčbě Cimzií byly hlášeny nežádoucí účinky v hematologické oblasti, včetně významné cytopenie (např. leukopenie, pancytopenie, trombocytopenie) (viz bod 4.8). Všem pacientům by mělo být doporučeno okamžitě vyhledat pomoc lékaře, jestliže se u nich během léčby Cimzií objeví projevy a příznaky naznačující krevní dyskrazii nebo infekci (např. přetrvávající horečka, podlitiny, krvácení, bledost). U pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami je nutno zvážit přerušení léčby Cimzií.

Neurologické příhody
Použití antagonistů TNF bylo spojeno se vzácnými případy nového vypuknutí nebo exacerbace klinických příznaků a/nebo radiografických důkazů demyelinizačního onemocnění, včetně roztroušené sklerózy. U pacientů s preexistujícím nebo aktuálně vzniklým demyelinizačním onemocněním je nutno pečlivě zvážit přínos a riziko léčby antagonisty TNF před zahájením léčby Cimzií. U pacientů léčených Cimzií byly hlášeny vzácné případy neurologických poruch, včetně křečových onemocnění, neuritid a periferních neuropatií.

Hypersenzitivita
Závažné reakce hypersenzitivity byly po podání Cimzie hlášeny vzácně. Některé z těchto reakcí se vyskytly po prvním podání Cimzie. Jestliže dojde k závažné reakci, je nutno podávání Cimzie ihned přerušit a zahájit vhodnou léčbu.

Jsou k dispozici omezené údaje o použití Cimzie u pacientů, kteří prodělali závažnou reakci hypersenzitivity po podání jiného antagonisty TNF; u těchto pacientů je nutná opatrnost.

Citlivost na latex
Ochranný kryt jehly uvnitř snímatelného krytu předplněné injekční stříkačky Cimzia obsahuje derivát latexu z přírodního kaučuku (viz bod 6.5). Kontakt s latexem z přírodního kaučuku může způsobit vážné alergické reakce u osob citlivých na latex. Dosud nebyl ve vyjímatelném ochranném krytu jehly předplněné injekční stříkačky Cimzia zjištěn žádný proteinový antigen latexu. Přesto u osob citlivých na latex nelze zcela vyloučit případné riziko hypersenzitivní reakce.

Imunosuprese
Protože tumor nekrotizující faktor (TNF) zprostředkuje zánět a moduluje buněčnou imunitní odpověď, existuje u léčby antagonisty TNF (včetně Cimzie) možnost navození imunosuprese, která ovlivňuje obranu hostitele proti infekcím a malignitám.

Autoimunita
Léčba Cimzií může vést ke vzniku antinukleárních protilátek (ANA), méně často k vývoji syndromu připomínajícího klinicky systémový lupus (lupus-like syndrom) (viz bod 4.8). Vliv dlouhotrvající léčby Cimzií na vývoj autoimunitních onemocnění není znám. Pokud se u pacienta při léčbě Cimzií rozvinou příznaky připomínající klinicky systémový lupus, musí se léčba přerušit. Cimzia nebyla specificky zkoumána u populace pacientů s diagnózou systémového lupusu (viz bod 4.8).

Vakcinace
Pacienti léčení Cimzií mohou být očkováni s výjimkou očkování živou vakcínou. Nejsou k dispozici žádné údaje o odpovědi na očkování živou vakcínou nebo o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů léčených Cimzií. Živé vakcíny by neměly být současně s Cimzií podávány.

V placebem kontrolované klinické studii u pacientů s revmatoidní artritidou byla pozorována stejná protilátková odpověď mezi skupinami léčenými Cimzií a placebem při podávání pneumokokové polysacharidové vakcíny a chřipkové vakcíny současně s Cimzií. Pacienti léčení Cimzií a souběžně methotrexátem měli nižší humorální odpověď ve srovnání s pacienty léčenými samotnou Cimzií. Klinická významnost je u toho neznámá.

Současné podávání s jinými biologickými léky
V klinických studiích byly hlášeny závažné infekce a neutropenie při souběžném podávání léčivé látky anakinra (antagonista interleukinu-1) nebo abataceptu (modulátor CD28), a dalšího antagonisty TNF, etanerceptu, při nulovém přídatném přínosu ve srovnání se samotnou léčbou antagonistou TNF. Vzhledem k povaze nežádoucích účinků pozorovaných při léčebné kombinaci jiného antagonisty TNF s abataceptem nebo anakinrou může podobná toxicita vyplývat také z kombinace anakinry nebo abataceptu a dalších antagonistů TNF. Proto se podávání certolizumab pegolu v kombinaci s anakinrou nebo abataceptem nedoporučuje (viz bod 4.5).

Chirurgické zákroky
Bezpečnostní informace ohledně chirurgických zákroků u pacientů léčených Cimzií jsou omezené. Měl by být brán do úvahy 14denní poločas certolizumab pegolu v případě plánovaného chirurgického zákroku. Pacienti, u kterých je požadována operace při léčbě Cimzií, by měli být pečlivě sledováni na výskyt infekcí a musí být učiněna patřičná opatření.

Test aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT)
U pacientů léčených Cimzií byla zjištěna interference s některými testy koagulace. Cimzia může způsobit chybné zvýšení výsledků v testu aPTT u pacientů bez abnormalit koagulace. Tento účinek byl pozorován u testu PTT-Lupus Anticoagulant (LA) a Standard Target Activated Partial Thromboplastin Time (STA-PTT) Automate, testů firmy Diagnostica Stago, a u testu HemosIL APTT-SP liquid a testu HemosIL lyophylized silica, testů firmy Instrumentation Laboratories. Podobně mohou být ovlivněny také jiné testy aPTT. Nejsou k dispozici žádné důkazy o tom, že léčba Cimzií má vliv na koagulaci *in vivo*. Poté, co pacienti dostanou Cimzii, je nutno věnovat pečlivou pozornost interpretaci abnormálních výsledků koagulace. Nebyla pozorována interference s výsledky testů trombinového času (TT) a protrombinového času (PT).

Starší pacienti
Z klinických studií je ve srovnání s mladšími pacienty zřejmý výrazně vyšší výskyt infekcí u pacientů ≥65 let, ačkoli zkušenosti jsou omezené. Pozornost při léčbě je třeba věnovat starším pacientům a zvláštní pozornost platí při výskytu infekcí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současná léčba methotrexátem, kortikosteroidy, nesteroidními protizánětlivými léky (NSA) a analgetiky neměla žádný vliv na farmakokinetiku certolizumab pegolu, založené na souboru farmakokinetických analýz.

Kombinace certolizumab pegolu a anakinry nebo abataceptu se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Současné podávání Cimzie spolu s methotrexátem nemělo žádný významný účinek na farmakokinetiku methotrexátu, přičemž farmakokinetika certolizumab pegolu se jevila podobná farmakokinetice pozorované dříve u zdravých jedinců.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku
U žen ve fertilním věku se má zvážit použití adekvátní antikoncepce. U žen, které plánují otěhotnět, je vhodné zvážit kontinuální používání antikoncepce po dobu 5 měsíců po poslední dávce Cimzie vzhledem k rychlosti eliminace léčiva (viz bod 5.2), ale je také zapotřebí uvážit nutnost léčby ženy (viz níže).

Těhotenství
Údaje z více než 1 300 prospektivně sledovaných těhotenství vystavených Cimzii se známými výsledky těhotenství, včetně více než 1 000 těhotenství vystavených Cimzii během prvního trimestru, nenaznačují malformační účinky Cimzie. Jsou získávány další údaje, protože dostupné klinické zkušenosti jsou stále příliš omezené, aby bylo možno dojít k závěru, že neexistuje zvýšené riziko spojené s podáváním Cimzie během těhotenství.

Studie na zvířatech s použitím hlodavčího anti-TNFα u potkanů neodhalilo důkazy o narušení fertility nebo poškození plodu. Tyto studie jsou však nedostatečné s ohledem na lidskou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Díky inhibici TNFα by mohla Cimzia podávaná během těhotenství ovlivnit normální imunitní odpověď u novorozence.
Cimzii lze v těhotenství používat pouze tehdy, pokud je to z klinického hlediska potřebné.

Neklinické studie naznačují nízkou nebo zanedbatelnou úroveň placentárního přenosu homologu Fab-fragmentu certolizumab pegolu (bez Fc oblasti) (viz bod 5.3).

V klinické studii bylo 16 žen během těhotenství léčeno certolizumab pegolem (200 mg každé 2 týdny nebo 400 mg každé 4 týdny). Plazmatické koncentrace certolizumab pegolu naměřené u 14 kojenců při porodu byly u 13 vzorků pod hranicí stanovitelnosti (Below the Limit of Quantification, BLQ): jedna byla 0,042 μg/ml s poměrem plazmatických koncentrací kojenec/matka 0,09 %. Ve 4. a v 8. týdnu byly všechny hodnoty u kojenců pod BLQ. Klinický význam nízkých hladin certolizumab pegolu u kojenců není znám. S podáním živých nebo živých atenuovaných vakcín (např. vakcíny BCG) se doporučuje počkat alespoň 5 měsíců po posledním podání Cimzie matce během těhotenství, pokud výhody vakcinace jasně nepřevažují nad teoretickými riziky, spojenými s podáním živých nebo živých atenuovaných vakcín kojencům.

Kojení
V klinické studii u 17 kojících žen léčených Cimzií byl pozorován pouze minimální přenos certolizumab pegolu z plazmy do mateřského mléka. Procentuální podíl dávky certolizumab pegolu, užívaného matkou, který se během 24 hodin přenesl na kojence, byl odhadnut na 0,04 % až 0,3 %. Navíc, protože certolizumab pegol je protein, který se po perorálním podání v zažívacím traktu degraduje, lze předpokládat, že je jeho biologická dostupnost u kojených dětí velmi nízká.

Proto Cimzii lze během kojení podávat.

Fertilita
Byl pozorován vliv na měřítka motility spermií a trend snížení počtu spermií u samců hlodavců bez nějakého zjevného účinku na fertilitu (viz bod 5.3).

V klinické studii, ve které měl být posouzen účinek certolizumab pegolu na kvalitativní parametry spermatu, byla 20 zdravým randomizovaným mužům podána jednotlivá subkutánní dávka 400 mg certolizumab pegolu nebo placeba. Během 14 týdnů následného sledování nebyly pozorovány žádné účinky léčby certolizumab pegolu na kvalitativní parametry spermatu ve srovnání s placebem.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Cimzia může mít malý vliv na schopnost řízení a ovládání strojů. Závrať (včetně vertiga, poruchy zraku a únavy) se může objevit po podávání Cimzie (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Revmatoidní artritida
Cimzia byla studována u 4 049 pacientů s revmatoidní artritidou v kontrolovaných a otevřených studiích po dobu až 92 měsíců.

V placebem kontrolovaných studiích byla u pacientů léčených Cimzií expozice přibližně 4x delší ve srovnání se skupinou placeba. Tento rozdíl v expozici je dán především tím, že pacienti ve skupině placeba odstupovali ze studie časně s vyšší pravděpodobností. Vedle toho ve studii RA-I a RA-II bylo pro non-respondéry odstoupení v 16. týdnu závazné, přičemž většina z nich byla léčena placebem.

Podíl pacientů, kteří přestali užívat léčbu z důvodu nežádoucích účinků během kontrolovaných studií, byl 4,4 % pacientů léčených Cimzií a 2,7 % pacientů léčených placebem.

V placebem kontrolovaných studiích revmatoidní artritidy patřily nejčastější nežádoucí účinky do třídy orgánových systémů Infekce a infestace, které byly hlášeny u 14,4 % pacientů léčených Cimzií a 8,0 % pacientů léčených placebem, do Celkových poruch a reakcí v místě aplikace, které byly hlášeny u 8,8 % pacientů léčených Cimzií a 7,4 % pacientů léčených placebem a do Poruchy kůže a podkožní tkáně, které byly hlášeny u 7,0 % pacientů léčených Cimzií a 2,4 % pacientů léčených placebem.

Axiální spondylartritida
Cimzia byla nejprve studována u 325 pacientů s aktivní axiální spondylartritidou (zahrnující ankylozující spondylitidu a axiální spondylartritidu neprokázanou radiograficky) v klinické studii AS001 po dobu až 4 let, což zahrnovalo 24 týdnů trvající fázi s placebem, která byla následována 24 týdnů trvající zaslepenou fází a poté 156 týdnů trvající otevřenou fází. Cimzia byla následně studována u 317 pacientů s axiální spondylartritidou neprokázanou radiograficky v placebem kontrolované studii po dobu 52 týdnů (AS0006). Přípravek Cimzia byl rovněž studován u pacientů s axiální spondylartritidou (včetně ankylozující spondylitidy a axiální spondylartritidy neprokázané radiograficky) v klinické studii po dobu až 96 týdnů, která zahrnovala 48týdenní otevřenou úvodní fázi (n = 736), po níž následovala 48týdenní placebem kontrolovaná fáze (n = 313) u pacientů s trvalou remisí (klidovou fází) (C-OPTIMISE). Cimzia byla rovněž studována v 96týdenní otevřené studii u 89 pacientů s axSpA s anamnézou zdokumentovaných vzplanutí přední uveitidy. Ve všech 4 studiích se bezpečnostní profil u těchto pacientů shodoval s bezpečnostním profilem u revmatoidní artritidy a s předchozí zkušeností s Cimzií.

Psoriatická artritida
Cimzia byla studována u 409 pacientů s psoriatickou artritidou v klinické studii PsA001 po dobu až 4 let, což zahrnovalo 24 týdnů trvající fázi s placebem, která byla následována 24 týdnů trvající zaslepenou fází a poté 168 týdnů trvající otevřenou fází. Bezpečnostní profil u pacientů s psoriatickou artritidou léčených Cimzií se shodoval s bezpečnostním profilem u revmatoidní artritidy a s předchozí zkušeností s Cimzií.

Ložisková psoriáza
Cimzia byla studována u 1 112 pacientů s psoriázou v kontrolovaných a otevřených studiích po dobu až 3 let. V programu fáze III následovalo po počátečním a udržovacím období 96 týdnů trvající otevřené období (viz bod 5.1). Dlouhodobý bezpečnostní profil Cimzie 400 mg podávané každé 2 týdny a Cimzie 200 mg podávané každé 2 týdny byl obecně podobný a odpovídající předchozím zkušenostem s Cimzií.

Během placebem kontrolovaných klinických studií do 16. týdne byl podíl pacientů se závažnými nežádoucími účinky 3,5 % pro Cimzii a 3,7 % pro placebo.
Podíl pacientů, kteří ukončili léčbu z důvodu nežádoucích účinků během kontrolovaných klinických studií, byl 1,5 % u pacientů léčených Cimzií a 1,4 % u pacientů léčených placebem.

Nejčastější nežádoucí účinky hlášené do 16. týdne, které patří do třídy orgánových systémů Infekce a infestace, které byly hlášeny u 6,1 % pacientů léčených Cimzií a 7 % pacientů léčených placebem. Celkové poruchy a reakce v místě aplikace byly hlášeny u 4,1 % pacientů léčených Cimzií a 2,3 % pacientů léčených placebem a Poruchy kůže a podkožní tkáně byly hlášeny u 3,5 % pacientů léčených Cimzií a 2,8 % pacientů léčených placebem.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky založené primárně na zkušenostech získaných v placebem kontrolovaných klinických studiích a po uvedení přípravku na trh přinejmenším případně související s Cimzií, jsou uvedeny v Tabulce 1 níže podle četnosti a třídy orgánových systémů. Kategorie frekvencí jsou definovány následovně: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000);velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny za sebou podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh

Třída orgánového systému	**Četnost**	**Nežádoucí účinky**
Infekce a infestace	Časté	bakteriální infekce (včetně abscesu), virové infekce (včetně pásového oparu, papilomaviru a chřipky)
	Méně časté	sepse (včetně multiorgánového selhání, septického šoku), tuberkulóza (včetně miliárního, diseminovaného a extrapulmonálního onemocnění), plísňové infekce (včetně oportunních)
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Méně časté	malignity krevního a lymfatického systému (včetně lymfomu a leukemie), nádory solidních orgánů, nemelanomové kožní karcinomy, prekancerózní léze (včetně ústní leukoplakie, melanocytického névu), benigní nádory a cysty (včetně kožních papilomů)
	Vzácné	gastrointestinální nádory, melanom
	Není známo	karcinom z Merkelových buněk*, Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	eozinofilní poruchy, leukopenie (včetně neutropenie, lymfopenie)
	Méně časté	anemie, lymfadenopatie, trombocytopenie, trombocytóza
	Vzácné	pancytopenie, splenomegalie, erythrocytosa, abnormality morfologie bílých krvinek
Poruchy imunitního systému	Méně časté	vaskulitidy, lupus erythematodes, hypersenzitivita na léky (včetně anafylaktického šoku), alergické potíže, pozitivita autoprotilátek
	Vzácné	angioedém, sarkoidóza, sérová nemoc, panikulitida (včetně erythema nodosum), zhoršení symptomů dermatomyozitidy**
Endokrinní poruchy	Vzácné	poruchy štítné žlázy
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	elektrolytová nerovnováha, dyslipidemie, poruchy chuti k jídlu, změny hmotnosti
	Vzácné	hemosideróza
Psychiatrické poruchy	Méně časté	anxieta a poruchy nálady (včetně souvisejících symptomů)
	Vzácné	pokus o sebevraždu, delirium, mentální poruchy
Poruchy nervového systému	Časté	bolesti hlavy (včetně migrény), senzorické abnormality
	Méně časté	periferní neuropatie, závrať, třes
	Vzácné	záchvat, zánět kraniálního nervu, zhoršení koordinace nebo rovnováhy
	Není známo	roztroušená skleróza*, Guillain-Barrého syndrom*

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí účinky
Poruchy oka	Méně časté	poruchy zraku (včetně snížení vizu), zánět očí a očních víček, porucha slzení
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	tinitus, vertigo
Srdeční poruchy	Méně časté	kardiomyopatie (včetně srdečního selhání), ischemické poruchy koronárních tepen, arytmie (včetně atriální fibrilace), palpitace
	Vzácné	perikarditida, atrioventrikulární blok
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze
	Méně časté	hemoragie nebo krvácení (z kteréhokoli místa), hyperkoagulace (včetně tromboflebitidy, plicní embolie), synkopa, otoky (včetně periferních, faciálních), ekchymózy (včetně hematomu, petechií)
	Vzácné	cévní mozková příhoda, arterioskleróza, Raynaudův fenomén, livedo reticularis, teleangiektazie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	astma a příbuzné symptomy, pohrudniční výpotek a pleurální příznaky, kongesce dýchacích cest a jejich zánět, kašel
	Vzácné	intersticiální plicní onemocnění, pneumonitida
Gastrointestinální poruchy	Časté	nauzea
	Méně časté	ascites, gastrointestinální vřed a perforace, zánět gastrointestinálního ústrojí (kterékoli části), stomatitida, dyspepsie, distenze břicha, suchost orofaryngu
	Vzácné	odynofagie, hypermotilita
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	hepatitida (včetně zvýšení hodnot jaterních enzymů)
	Méně časté	hepatopatie (včetně cirhózy), cholestáza, zvýšení bilirubinu v krvi
	Vzácné	Cholelitiáza
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	vyrážka
	Méně časté	alopecie, vznik nebo zhoršení psoriázy (včetně palmo-plantární pustulární psoriázy) a příbuzné stavy, dermatitida a ekzém, poruchy potních žláz, kožní vředy, fotosenzitivita, akné, změny barvy kůže, suchá kůže, poruchy nehtů a nehtového lůžka
	Vzácné	exfoliace a deskvamace kůže, bulózní projevy, poruchy textury vlasů, Stevensův-Johnsonův syndrom**, erythema multiforme**, lichenoidní reakce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	svalové potíže, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	poruchy ledvin, krev v moči, příznaky z močového měchýře a močové trubice
	Vzácné	nefropatie (včetně nefritidy)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	poruchy menstruačního cyklu a děložní krvácivé stavy (včetně amenorey), poruchy prsu
	Vzácné	sexuální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	pyrexie, bolest (v kterémkoli místě), astenie, pruritus (v kterémkoli místě), reakce v místě aplikace
	Méně časté	zimnice, chřipce podobné onemocnění, změny vnímání teploty, noční poty, návaly
	Vzácné	píštěl (v kterémkoli místě)
Vícenásobná vyšetření	Méně časté	zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, prodloužení koagulačního času
	Vzácné	zvýšení hodnot kyseliny močové v krvi

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí účinky
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté	kožní poranění, narušené hojení

*Tyto účinky souvisí s třídou antagonistů TNF, frekvence jejich výskytu u Cimzie není známa.
**Tyto příhody souvisejí s podáváním skupiny antagonistů TNF.

Další následující nežádoucí účinky léku byly pozorovány u Cimzie méně často v jiných indikacích: gastrointestinální stenózy a obstrukce, zhoršení celkového zdravotního stavu, spontánní potrat a azoospermie.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce
Incidence nových případů infekcí v placebem kontrolovaných klinických studiích revmatoidní artritidy byla 1,03 pacientoroků pro všechny pacienty léčené Cimzií a 0,92 pacientoroků pro placebem léčené pacienty. Infekce představovaly v první řadě infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, infekce dolních cest dýchacích a herpetické virové infekce (viz body 4.3 a 4.4).

V placebem kontrolovaných klinických studiích revmatoidní artritidy bylo více nových případů nežádoucích účinků závažných infekcí ve skupinách léčených Cimzií (0,07 pacientoroků pro všechny dávky) oproti skupinám léčeným placebem (0,02 pacientoroků). Nejčastější závažné infekce zahrnovaly pneumonii, tuberkulózní infekce. Závažné infekce také zahrnují invazivní oportunní infekce (např. pneumocystóza, mykotická ezofagitida, nokardióza a generalizovaný herpes zooster). Nejsou k dispozici důkazy o zvýšeném riziku infekcí s trvající expozicí v průběhu času (viz bod 4.4).

Incidence nových případů infekcí v placebem kontrolovaných klinických studiích u psoriázy byla 1,37 pacientoroků pro všechny pacienty léčené Cimzií a 1,59 pacientoroků pro pacienty léčené placebem. Infekce zahrnovaly primárně infekce horních cest dýchacích a virové infekce (včetně herpetických infekcí). Incidence závažných infekcí byla 0,02 pacientoroků u pacientů léčených Cimzií. U pacientů léčených placebem nebyly hlášeny žádné závažné infekce. Nejsou dostupné žádné důkazy o zvýšeném riziku infekcí s pokračující expozicí v průběhu času.

Malignity a lymfoproliferativní onemocnění
V klinických studiích Cimzie u pacientů s revmatoidní artritidou, ve kterých bylo léčeno celkem 4 049 pacientů, což představuje 9 277 pacientoroků, bylo s výjimkou nemelanomových nádorů kůže pozorováno 121 malignit včetně 5 případů lymfomu. Případy lymfomu se objevovaly s incidencí 0,05 na 100 pacientoroků a melanomu s incidencí 0,08 na 100 pacientoroků v klinických studiích revmatoidní artritidy s Cimzií (viz bod 4.4). Jeden případ lymfomu byl také pozorován v klinické studii fáze III psoriatické artritidy.

Kromě karcinomu kůže jiného typu, než je melanom, bylo v klinických studiích hodnotících Cimzii u psoriázy, ve kterých bylo léčeno celkem 1 112 pacientů, což představuje 2 300 pacientoroků, pozorováno 11 malignit, včetně 1 případu lymfomu.

Autoimunita
V pivotních studiích revmatoidní artritidy jedinci, kteří byli na počátku studie ANA negativní, 16,7 % léčených Cimzií vyvinulo pozitivitu titru ANA ve srovnání s 12,0 % jedinců ve skupině placeba. U jedinců, kteří byli ve výchozím stavu negativní na protilátky anti-dsDNA, 2,2 % léčených Cimzií vyvinulo pozitivní titry anti-dsDNA protilátek v porovnání s 1 % jedinců ve skupině placeba. Méně často byly v placebem kontrolovaných i v otevřených klinických studiích revmatoidní artritidy hlášeny případy syndromu napodobujícího lupus (lupus-like syndrom). Objevily se vzácně zprávy o jiných imunitně podmíněných stavech; příčinná souvislost s Cimzií není známa. Dopad dlouhodobé léčby Cimzií na vývoj autoimunitních chorob není znám.

Reakce v místě aplikace
V placebem kontrolovaných klinických studiích revmatoidní artritidy se vyvinula reakce v místě aplikace u 5,8 % pacientů léčených Cimzií jako erytém, svědění, hematom, bolesti, otok nebo

podlitina, ve srovnání s tím u 4,8 % pacientů léčených placebem. Především bolest v místě injekce byla pozorována u 1,5 % pacientů léčených Cimzií v placebem kontrolovaných studiích revmatoidní artritidy, přičemž žádný případ nevedl k odstoupení ze studie.

Zvýšení hodnot kreatinfosfokinázy
Frekvence zvýšení hodnot kreatinfosfokinázy (CPK) byla obecně vyšší u populace pacientů s axSpA ve srovnání s populací pacientů s RA. Frekvence byla zvýšená jak u pacientů léčených placebem (2,8 % oproti 0,4 % u pacientů s axSpA resp. s RA), stejně jako u pacientů léčených Cimzií (4,7 % oproti 0,8 % u pacientů s axSpA resp. s RA). Zvýšení CPK ve studii axSpA byla většinou mírná až středně závažná, svou povahou přechodná a s nezjištěným klinickým významem, přičemž žádný případ nevedl k odstoupení ze studie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Během klinických studií nebyla pozorována žádná toxicita omezující dávku. Byly podávány a dobře tolerovány opakované dávky až 800 mg subkutánně a 20 mg/kg intravenózně. V případě předávkování se doporučuje u pacientů pečlivě sledovat výskyt jakýchkoli nežádoucích účinků nebo reakcí a okamžitě zahájit příslušnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNFα), ATC kód: L04AB05

Mechanismus účinku

Cimzia má vysokou afinitu k humánnímu TNFα a váže jej s disociační konstantou (KD) 90 pM. TNFα je klíčový prozánětlivý cytokin s ústřední rolí v procesech zánětu. Cimzia selektivně neutralizuje TNFα (IC90 4 ng/ml pro inhibici humánního TNFα v *in vitro* testu cytotoxicity s fibrosarkomem myší L929), ale nevede k neutralizaci lymfotoxinu α (TNFβ).

Bylo prokázáno, že Cimzia neutralizuje s membránami asociovaný i solubilní humánní TNFα v závislosti na dávce. Inkubace monocytů s Cimzií měla za následek na dávce závislou inhibici lipopolysaccharidem (LPS) indukované produkce TNFα a IL1β v humánních monocytech.

Cimzia neobsahuje oblast krystalizovatelného fragmentu (Fc), která je normálně součástí kompletní protilátky, a proto nevede k fixaci komplementu a k projevům na protilátkách závislé buňkami zprostředkované cytotoxicity *in vitro*. Nenavozuje apoptózu *in vitro* u humánních monocytů nebo lymfocytů z periferní krve, nebo degranulaci neutrofilů.

Klinická účinnost

Revmatoidní artritida
Účinnost a bezpečnost Cimzie byly hodnoceny ve 2 randomizovaných placebem kontrolovaných dvojitě zaslepených klinických studiích u pacientů ve věku ≥18 let s aktivní revmatoidní artritidou

diagnostikovanou podle kritérií Americké revmatologické společnosti (ACR = American College of Rheumatology), RA-I (RAPID 1), RA-II (RAPID 2). Pacienti měli≥9 oteklých a bolestivých kloubů a trpěli aktivní revmatoidní artritidou nejméně 6 měsíců před začátkem studií. Cimzia byla podávána subkutánně v kombinaci s perorálním MTX ve stálých dávkách nejméně 10 mg týdně po dobu minimálně 6 měsíců v obou studiích. Nejsou žádné zkušenosti s Cimzií v kombinaci s jinými léky ze skupiny DMARD mimo MTX.

Účinnost a bezpečnost Cimzie byly hodnoceny u dospělých pacientů dosud neléčených léky ze skupiny DMARD (tzv. DMARD-naivní pacienti) s aktivní revmatoidní artritidou v randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené klinické studii (C-EARLY). Ve studii C-EARLY byli pacienti ve věku ≥18 let, kteří měli ≥4 oteklé a citlivé klouby, a diagnóza středně závažné až závažné progresivní revmatoidní artritidy u nich musela být stanovena během 1 roku (podle definice klasifikačních kritérií ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) z roku 2010). Průměrný čas od diagnózy byl u pacientů ve výchozím bodě 2,9 měsíce a nebyli dosud léčeni pomocí DMARD (včetně MTX). V rameni s Cimzií i v rameni s placebem byl MTX zahájen od 0. týdne (10 mg/týden), byl titrován až do maximálně tolerované dávky v 8. týdnu (povoleno min. 15 mg/týden, max. 25 mg/týden), a udržován v průběhu studie (průměrná dávka MTX po 8. týdnu byla u placeba 22,3 mg/týden, u Cimzie 21,1 mg/týden).

Tabulka 2 Popis klinických studií

Číslo studie	**Počet pacientů**	**Aktivní schéma dávkování**	**Cíle studie**
RA-I (52 týdnů)	982	400 mg (0.,2.,4. týden) s MTX 200 mg nebo 400 mg každé 2 týdny s MTX	Hodnocení ovlivnění projevů a příznaků a inhibice strukturálního poškození. Primární koncové spolu-ukazatele: ACR 20 ve 24.týdnu a změna od výchozí hodnoty mTSS v 52.týdnu.
RA-II (24 týdnů)	619	400 mg (0.,2.,4. týden) s MTX 200 mg nebo 400 mg každé 2 týdny s MTX	Hodnocení ovlivnění projevů a příznaků a inhibice strukturálního poškození. Primární výsledný ukazatel: ACR 20 ve 24. týdnu.
C-EARLY (do52. týdne)	879	400 mg (0.,2.,4. týden) s MTX 200 mg každé 2 týdny s MTX	Hodnocení ovlivnění projevů a příznaků a inhibice strukturálního poškození u DMARD-naivních pacientů. Primární výsledný ukazatel: podíl subjektů s trvající remisí* v 52. týdnu.

mTSS: modifikovaný Total Sharp Score
*Trvající remise v 52. týdnu je definována jako DAS28[ESR] <2,6 ve 40. týdnu i v 52. týdnu.

Projevy a příznaky
Výsledky studií RA-I a RA-II jsou srovnatelné a jsou uvedeny v Tabulce 3. Statisticky významně vyšší odpovědi ACR 20 a ACR 50 byly dosaženy od 1.a 2. týdne v obou klinických studiích ve srovnání s placebem. Odpovědi se udržovaly do 52. týdne (RA-I) a 24. týdne (RA-II).783 pacientů na počátku léčby randomizovaných k aktivní léčbě ve studii RA-I ukončilo 52 týdnů trvající placebem kontrolovanou léčbu a započalo otevřenou prodlouženou studii. Z těchto pacientů 427 ukončilo 2letou otevřenou studii, což znamená celkovou léčbu Cimzií po dobu 148 týdnů. Pozorované ACR skóre v tomto časovém bodě bylo 91 %. Snížení skóre DAS28 (ESR) bylo také významně vyšší oproti výchozímu stavu ($p<0,001$) v 52. týdnu (RA-I) a ve 24. týdnu ve srovnání s placebem a bylo stálé po dobu 2 let v otevřené studii k RA-I.

Tabulka 3 Odpověď ACR v klinických studiích RA-I a RA-II

	Studie RA-I kombinace s methotrexátem (24. a 52.týden)		**Studie RA-II kombinace s methotrexátem (24.týden)**	
Odpověď	Placebo + MTX n=199	Cimzia[a] 200 mg + MTX každé 2 týdny n=393	Placebo + MTX n=127	Cimzia[a] 200 mg + MTX každé 2 týdny n=246
ACR 20				
24.týden	14 %	59 %**	9 %	57 %**
52.týden	13 %	53 %**	N/A	N/A
ACR 50				
24.týden	8 %	37 %**	3 %	33 %**
52.týden	8 %	38 %**	N/A	N/A
ACR 70				
24.týden	3 %	21 %**	1 %	16 %*
52.týden	4 %	21 %**	N/A	N/A
Hlavní klinická odpověď[a].	1 %	13 %**		

Cimzia vs. placebo: *p≤0,01, **p<0,001

[a] Hlavní klinická odpověď je definována jako dosažení odpovědi ACR 70 ve všech složkách po dobu trvání 6 měsíců

Waldovy P-hodnoty jsou počítány pro porovnání léčby používající logistickou regresi s faktory pro léčbu a region.

Procentuální odpověď je založena na počtu subjektů přispívajících dat k finálnímu časovému bodu, který se může lišit od n.

Studie C-EARLY splnila své primární a klíčové sekundární výsledné ukazatele. Klíčové výsledky ze studie jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4 Studie C-EARLY: procento pacientů s trvající remisí a trvající nízkou aktivitou nemoci v 52. týdnu

Odpověď	Placebo+MTX n= 213	Cimzia 200 mg + MTX n= 655
Trvající remise* (DAS28(ESR) <2,6 v obou týdnech (40. a 52. týden)	15,0 %	28,9 %**
Trvající nízká aktivita nemoci (DAS28(ESR) ≤3,2 ve 40. týdnu i v 52. týdnu)	28,6 %	43,8 %**

*Primární výsledný ukazatel studie C-EARLY (do 52. týdne)
Sestava úplné analýzy, připočítání non-respondérů pro chybějící hodnoty.
**Cimzia+MTX vs. placebo+MTX: p<0,001
Hodnota p byla odhadnuta z logistického regresního modelu s faktory pro léčbu, region a čas od diagnózy RA ve výchozím stavu (≤4 měsíce vs.>4 měsíce)

U pacientů ve skupině Cimzia+MTX došlo k výraznější redukci od výchozího stavu v DAS 28 (ESR) ve srovnání se skupinou placebo+MTX, která byla pozorována časně již od 2. týdne a která pokračovala do 52. týdne (p<0,001 při každé kontrole). Hodnocení remise (DAS 28 (ESR) <2,6), stav nízké aktivity nemoci (DAS 28 (ESR) ≤3,2), a ACR 50 a ACR 70 dle kontrol ukázaly, že léčba Cimzia+MTX vedla k rychlejší a výraznější odpovědi než léčba PBO+MTX. Tyto výsledky u DMARD-naivních subjektů přetrvávaly po dobu 52 týdnů léčby.

Radiografická odpověď

V RA-I byl radiograficky hodnocen stupeň strukturálního kloubního poškození v 52.týdnu oproti výchozímu stavu, a byl vyjádřen jako změna mTSS a jeho komponent, erozního skóre a skóre zúžení kloubní štěrbiny (skóre JSN = joint space narrowing score). Ve 24.týdnu a 52.týdnu prokázali

pacienti užívající Cimzii významně menší radiografickou progresi než pacienti užívající placebo (viz Tabulka 5). V 52. týdnu nevykazovalo ve skupině placeba 52 % pacientů žádnou radiografickou progresi (mTSS≤0,0) ve srovnání s 69 % pacientů ve skupině léčených Cimzií 200 mg.

Tabulka 5 Změny během 12 měsíců studie RA-I

	Placebo + MTX n199 Průměr (SD)	**Cimzia 200 mg + MTX n=393 Průměr (SD)**	**Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Průměrný rozdíl**
mTSS			
52.týden	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
erozní skóre			
52.týden	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
JSN skóre			
52.týden	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-hodnoty byly <0,001 pro skóre mTSS a erozní skóre, a ≤0,01 v obou časových bodech pro skóre JSN. Byla určena ANCOVA k řazeným změnám od hodnot výchozích pro každé měřítko s regionem a léčbou jako faktory, a řazenou výchozí hodnotou jako kovariantou.

Z 783 pacientů na počátku randomizovaných k aktivní léčbě ve studii RA-I, 508 dokončilo 52 týdnů placebem kontrolovanou léčbu a započalo otevřenou prodlouženou klinickou studii. Setrvalá inhibice progrese strukturálního poškození byla pozorována ve skupině 449 pacientů, kteří dokončili 2letou léčbu Cimzií (studie RA-I a otevřená prodloužená studie) a pro které byla po 2 letech k dispozici hodnotící data.

Ve studii C-EARLY vedla Cimzia+MTX k inhibici radiografické progrese ve srovnání s placebem+MTX v 52. týdnu (viz tabulka 6). Ve skupině placebo+MTX u 49,7 % pacientů nedošlo k žádné radiografické progresi (změna mTSS ≤0,5) v 52. týdnu ve srovnání s 70,3 % ve skupině Cimzia+MTX (p<0,001).

Tabulka 6 Radiografické změny v 52. týdnu ve studii C-EARLY

	Placebo +MTX n= 163 Průměr (SD)	**Cimzia 200 mg + MTX** n = 528 Průměr (SD)	**Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX** Rozdíl*
mTSS Týden 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Skóre eroze Týden 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
Skóre JSN Týden 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Radiografická sestava s lineární extrapolací.
* Hodges-Lehmannův bodový odhad posunu a 95% asymptotický (Moses) interval spolehlivosti.
**Cimzia+MTX vs. placebo+MTX P<0,001. Hodnota P byla odhadnuta z ANCOVA modelu hodnocení léčby, místa a doby od diagnózy RA ve výchozím stavu (≤4 měsíce vs >4 měsíce) jako faktory a hodnoty ve výchozím stavu jako kovariance.

Fyzická funkční odpověď a výsledky související se zdravotním stavem
Ve studiích RA-I a RA-II pacienti léčení Cimzií hlásili významné zlepšení ve fyzickém fungování při hodnocení dotazníkem Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) (= Dotazník pro hodnocení zdraví – index zneschopnění) a v únavnosti (únavě) podle hlášení ze Škály k hodnocení únavy (Fatigue Assessment Scale = FAS), od 1.týdne dále až do konce studií v porovnání s placebem. V obou klinických studiích významně více pacientů léčených Cimzií ve srovnání s pacienty léčenými placebem hlásilo významně vyšší zlepšení podle Souhrnu fyzické a mentální komponenty dotazníku SF-36, a ve skóre všech domén. Zlepšení fyzického fungování a kvality života v souvislosti se zdravím (HRQoL) se udržovalo po celé 2 roky v otevřené prodloužené studii k RA-I. Pacienti léčení Cimzií hlásili v porovnání s placebem statisticky významná zlepšení produktivity podle hodnocení Přehledu produktivity práce (Work Productivity Survey).

Ve studii C-EARLY pacienti léčení kombinací Cimzia+MTX hlásili významná zlepšení v 52. týdnu ve srovnání s kombinací placebo+MTX v bolesti hodnocené pomocí nástroje Hodnocení artritické bolesti pacientem (Patient Assessment of Arthritis Pain = PAAP) – 48,5 vs. – 44,0 (průměr nejmenších čtverců) ($p<0,05$).

Klinická studie DoseFlex:
Účinnost a bezpečnost režimů s 2 dávkami Cimzie (200 mg každé 2 týdny a 400 mg každé 4 týdny) versus placebo byly hodnoceny v 18týdenní otevřené předrandomizační (run-in) a 16týdenní randomizované dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou diagnostikovanou podle kritérií ACR, kteří neměli adekvátní odpověď na MTX.

Pacienti dostávali zaváděcí úvodní dávky Cimzie 400 mg v 0., 2. a 4. týdnu následované Cimzií 200 mg každé 2 týdny během počáteční otevřené fáze. Respondéři (ACR 20 dosaženo) v 16.týdnu byli randomizováni v 18.týdnu k dávkám Cimzie 200 mg každé 2 týdny, Cimzie 400 mg každé 4 týdny nebo placebo v kombinaci s MTX po dobu dalších 16 týdnů (celková délka studie: 34 týdnů). Tyto 3 skupiny byly dobře vyvážené s ohledem ke klinické odpovědi následující po aktivní zařazovací fázi (ACR 20: 83-84 % v 18. týdnu).

Primárním cílovým parametrem studie bylo dosažení ACR 20 odpovědi ve 34. týdnu. Výsledky ve 34. týdnu jsou znázorněny v tabulce 7. Oba dávkovací režimy Cimzie prokázaly přetrvávající klinickou odpověď a byly statisticky významné ve srovnání s placebem ve 34. týdnu. Výsledku ACR 20 bylo dosaženo pro oba režimy Cimzie 200 mg každé 2 týdny i 400 mg každé 4 týdny.

Tabulka 7 ACR odpověď v klinické studii DoseFlex ve 34. týdnu

Léčebný režim v 0. až 16. týdnu	**Cimzia 400 mg + MTX v 0., 2. and 4. týdnu, následováno dávkováním Cimzie 200 mg + MTX každé 2 týdny**		
Randomizovaný, dvojitě zaslepený léčebný režim v 18. až 34. týdnu	**Placebo + MTX** **n=69**	**Cimzia 200 mg + MTX každé 2 týdny** **n=70**	**Cimzia 400 mg + MTX každé 4 týdny** **n=69**
ACR 20 p-hodnota *	45 % N/A	67 % 0,009	65 % 0,017
ACR 50 p-hodnota*	30 % N/A	50 % 0,020	52 % 0,010
ACR 70 p-hodnota *	16 % N/A	30 % 0,052	38 % 0,005

N/A: Neuplatňuje se
*Waldovy p-hodnoty pro porovnání Cimzie 200 mg vs. placebo a Cimzie 400 mg vs. placebo jsou odhadnuty z logistického regresního modelu s faktory pro léčbu.

Axiální spondylartritida (subpopulace s axiální spondylartritidou neprokázanou radiograficky a s ankylozující spondylitidou)

AS001

Účinnost a bezpečnost Cimzie byly hodnoceny v jedné multicentrické randomizované dvojitě zaslepené studii kontrolované placebem (AS001) u 325 pacientů ve věku ≥18 let s aktivní axiální spondylartritidou, která začala v dospělém věku a trvala nejméně 3 měsíce, definovanou podle klasifikačních kritérií pro axiální spondylartritidu ASAS (the Assessment of Spondyloarthritis International Society). Celková populace pacientů s axiální spondylartritidou zahrnovala subpopulace, u kterých byly přítomny radiografické známky ankylozující spondylitidy (AS) (také známé jako axiální spondylartritida prokázaná radiograficky), nebo přítomny nebyly (axiální spondylartritida neprokázaná radiograficky [nr-axSpA]). Pacienti měli aktivní onemocnění definované indexem BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4, bolesti páteře ≥ 4 na stupnici NRS (Numerical Rating Scale) s rozsahem 0 až 10, a zvýšené CRP nebo aktuální průkaz sakroiliitidy při zobrazení magnetickou rezonancí (MRI). Pacienti museli mít projevy nesnášenlivosti vůči alespoň

jednomu léku ze skupiny nesteroidních antirevmatik (NSA) nebo jejich odpověď na léčbu alespoň jedním nesteroidním antirevmatikem musela být nepřiměřená. Celkově 16 % pacientů mělo anamnézu léčby pomocí antagonisty TNF. Pacienti byli léčeni zaváděcí dávkou Cimzie 400 mg v 0., 2. a 4. týdnu (v obou léčebných ramenech) nebo placebem následovanou buď 200 mg Cimzie každé 2 týdny, nebo 400 mg Cimzie každé 4 týdny, nebo placebem. 87,7 % pacientů dostávalo průvodní léčbu pomocí NSA. Primárním výsledným ukazatelem účinnosti byla frekvence odpovědi podle ASAS20 ve 12. týdnu.
24 týdnů trvající dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná fáze studie byla následována 24 týdnů trvající zaslepenou fází a poté 156 týdnů trvající otevřenou fází. Maximální délka trvání studie byla 204 týdnů. Všichni pacienti dostávali Cimzii jak v zaslepené fázi, tak i v následné otevřené fázi. Celkem 199 subjektů (61,2 % z randomizovaných subjektů) dokončilo studii do týdne 204.

Klíčové výsledky účinnosti
V klinické studii AS001 bylo dosaženo ve 12. týdnu odpovědi ASAS20 u 58 % pacientů, kteří dostávali Cimzii 200 mg každé 2 týdny, a u 64 % pacientů léčených Cimzií 400 mg každé 4 týdny, a to ve srovnání s 38 % pacientů užívajících placebo ($p < 0,01$). V celkové populaci bylo procento na léčbu ASAS20 reagujících respondérů klinicky významné, a významně vyšší u léčebných skupin s Cimzií 200 mg každé 2 týdny a Cimzií 400 mg každé 4 týdny ve srovnání se skupinou placeba při každé kontrole od 1. týdne do 24. týdne ($p \leq 0,001$ při každé kontrole). Ve 12. a 24. týdnu bylo procento subjektů s odpovědí ASAS40 vyšší ve skupinách léčených Cimzií oproti skupině s placebem.

U obou populací pacientů s ankylozující spondylitidou a s axiální spondylartritidou radiograficky neprokázanou bylo dosaženo podobných výsledků. Odpovědi ASAS20 u žen se statisticky významně nelišily od placeba až do 12.týdne.

Zlepšení v ASAS 5/6, v Částečné remisi (Partial Remission) a v BASDAI-50 bylo statisticky významné ve 12.týdnu i ve 24. týdnu, a udrželo se až do 48. týdne v celkové populaci, stejně jako v subpopulacích. Klíčové výsledky účinnosti z klinické studie AS001 jsou uvedeny v tabulce 8. Mezi pacienty, kteří setrvávali ve studii, se zlepšení ve všech výše uvedených klíčových výsledcích účinnosti udrželo do týdne 204, a to jak v celkové populaci, tak i v subpopulacích.

Tabulka 8 Klíčové výsledky účinnosti v klinické studii AS001 (procento pacientů)

Parametry	**Ankylozující spondylitida**		**Axiální spondylartritida neprokázaná radiograficky**		**Axiální spondylartritida celková populace**	
	Placebo n=57	Cimzia všechny režimy dávek[a] n=121	Placebo n=50	Cimzia všechny režimy dávek[a] n=97	Placebo n=107	Cimzia všechny režimy dávek[a] n=218
ASAS20[b,c]						
12.týden	37 %	60 %*	40 %	61 %*	38 %	61 %**
24.týden	33 %	69 %**	24 %	68 %**	29 %	68 %**
ASAS40[c,d]						
12.týden	19 %	45 %**	16 %	47 %**	18 %	46 %**
24.týden	16 %	53 %**	14 %	51 %**	15 %	52 %**
ASAS 5/6[c,d]						
12.týden	9 %	42 %**	8 %	44 %**	8 %	43 %**
24.týden	5 %	40 %**	4 %	45 %**	5 %	42 %**
Částečná remise[c,d]						
12.týden	2 %	20 %**	6 %	29 %**	4 %	24 %**
24.týden	7 %	28 %**	10 %	33 %**	9 %	30 %**
BASDAI 50[c,d]						
12.týden	11 %	41 %**	16 %	49 %**	13 %	45 %**
24.týden	16 %	49 %**	20 %	57 %**	18 %	52 %**

[a] Cimzia všechny dávkovací režimy = údaje Cimzie v dávce 200 mg podávané každé 2 týdny s předcházející zaváděcí dávkou 400 mg v 0., 2. a 4. týdnu, plus Cimzia v dávce 400 mg podávané každé 4 týdny s předcházející zaváděcí dávkou 400 mg v 0., 2. a 4. týdnu
[b] Výsledky jsou z randomizované sestavy
[c]Waldovy p-hodnoty podle jsou uvedeny pro srovnání léčby za použití logistické regrese s faktory pro léčbu a oblast.
[d] Sestava úplné analýzy
NA = nejsou k dispozici
*p≤0,05, Cimzia vs. placebo
**p<0,001, Cimzia vs. placebo

Pohyblivost páteře
Pohyblivost páteře byla zhodnocena ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované fázi pomocí BASMI v několika časových okamžicích - ve výchozím stavu, ve 12. a ve 24. týdnu. Klinicky podstatné a statisticky významné rozdíly u pacientů léčených Cimzií ve srovnání s pacienty léčenými placebem byly prokázány při každé kontrole od výchozího stavu. Existovala tendence k většímu rozdílu vůči placebu v subpopulaci s axiální spondylartritidou neprokázanou radiograficky (nr-axSpA) oproti subpopulaci s ankylozující spondylitidou (AS), který může být dán menším chronickým strukturálním poškozením u pacientů s nr-axSpA.
Zlepšení v lineárním skóre BASMI dosažené v týdnu 24 se u pacientů, kteří ve studii setrvali, udrželo až do týdne 204.

Fyzická funkční odpověď a výsledky související se zdravotním stavem
Ve srovnání s placebem v klinické studii AS001 pacienti léčení Cimzií hlásili významné zlepšení fyzické funkce při hodnocení pomocí BASFI a zlepšení bolesti při hodnocení podle stupnice pro celkovou a noční bolest páteře NRS (the Total and Nocturnal Back Pain Numerical Rating Scales). Ve srovnání s placebem pacienti léčení Cimzií hlásili významné zlepšení únavy podle hodnocení položky týkající se únavy v rámci indexu BASDAI a kvality života související se zdravotním stavem podle dotazníku Kvalita života při ankylozující spondylitidě (ASQoL) a podle Souhrnu fyzické a mentální komponenty dotazníku SF-36, a ve skóre všech domén. Ve srovnání s placebem pacienti léčení Cimzií hlásili významné zlepšení produktivity v práci a v domácnosti ve vztahu k axiální spondylartritidě, což

bylo hlášeno pomocí Přehledu produktivity práce (the Work Productivity Survey). U pacientů setrvávajících ve studii se zlepšení ve všech výše uvedených výsledcích ve značné míře udrželo až do týdne 204.

Inhibice zánětu podle zobrazení magnetickou rezonancí (MRI)
V zobrazovací podstudii, která zahrnovala 153 pacientů, byly hodnoceny známky zánětu pomocí MRI ve 12. týdnu a byly vyjádřeny jako změna ve skóre SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) od výchozího stavu pro sakroiliakální klouby a ve skóre ASspiMRI-a v berlínských modifikacích pro páteř. Ve 12. týdnu byla u pacientů léčených Cimzií (u všech dávek) pozorována významná inhibice zánětlivých příznaků jak v sakroiliakálních kloubech, tak v páteři, a to v celkové populaci axiální spondylartritidy, stejně jako v subpopulacích ankylozující spondylitidy a axiální spondylartritidy neprokázané radiograficky.
U pacientů setrvávajících ve studii, u kterých byly k dispozici hodnoty výchozí i hodnoty z týdne 204, se ve značné míře až do týdne 204 udržela inhibice známek zánětu jak v sakroiliakálních kloubech (n=72), tak i v páteři (n=82), a to v celkové populaci axiální spondylartritidy, stejně jako v subpopulacích ankylozující spondylitidy a axiální spondylartritidy neprokázané radiograficky.

C-OPTIMISE

Účinnost a bezpečnost snižování dávky a ukončení léčby u pacientů s trvalou remisí byla hodnocena u dospělých pacientů (ve věku 18–45 let) s předčasně aktivní axSpA (trvání symptomů méně než 5 let), u pacientů se skóre ASDAS ≥ 2,1 (a podobná kritéria pro zařazení do nemoci jako ve studii AS001) a u pacientů, kteří neměli dostatečnou odpověď na alespoň 2 NSAID nebo nesnášenlivost nebo kontraindikaci pro NSAID. Pacienti tvořili jak subpopulaci AS, tak i subpopulaci nr-axSpA ze skupiny axSpA a byli zařazeni do otevřeného úvodního období 48 týdnů (část A), během kterého všichni dostávali 3 zaváděcí dávky přípravku Cimzia 400 mg v týdnech 0, 2, a 4 následované přípravkem Cimzia 200 mg každé 2 týdny od 6. do 46. týdne.

Pacienti, kteří dosáhli trvalé remise (definovaní jako pacienti s inaktivním onemocněním [ASDAS < 1,3] po dobu nejméně 12 týdnů) a zůstali v remisi ve 48. týdnu, byli randomizováni do části B a dostávali buď Cimzia 200 mg každé 2 týdny (n = 104), Cimzia 200 mg každé 4 týdny (snížení dávky, n = 105), nebo placebo (ukončení léčby, n = 104) po dobu 48 týdnů.

Primární proměnnou účinnosti bylo procento pacientů, u kterých nedošlo ke vzplanutí choroby neboli flar během části B.

Pacienti, u kterých došlo ke vzplanutí choroby v části B, tj. měli ASDAS ≥ 2,1 při 2 po sobě následujících návštěvách nebo ASDAS > 3,5 při jakékoli návštěvě během části B, obdrželi ukončující léčebnou dávku přípravku Cimzia 200 mg každé 2 týdny po dobu nejméně 12 týdnů (se zaváděcí dávkou přípravku Cimzia 400 mg v týdnu 0, 2 a 4 u pacientů léčených placebem).

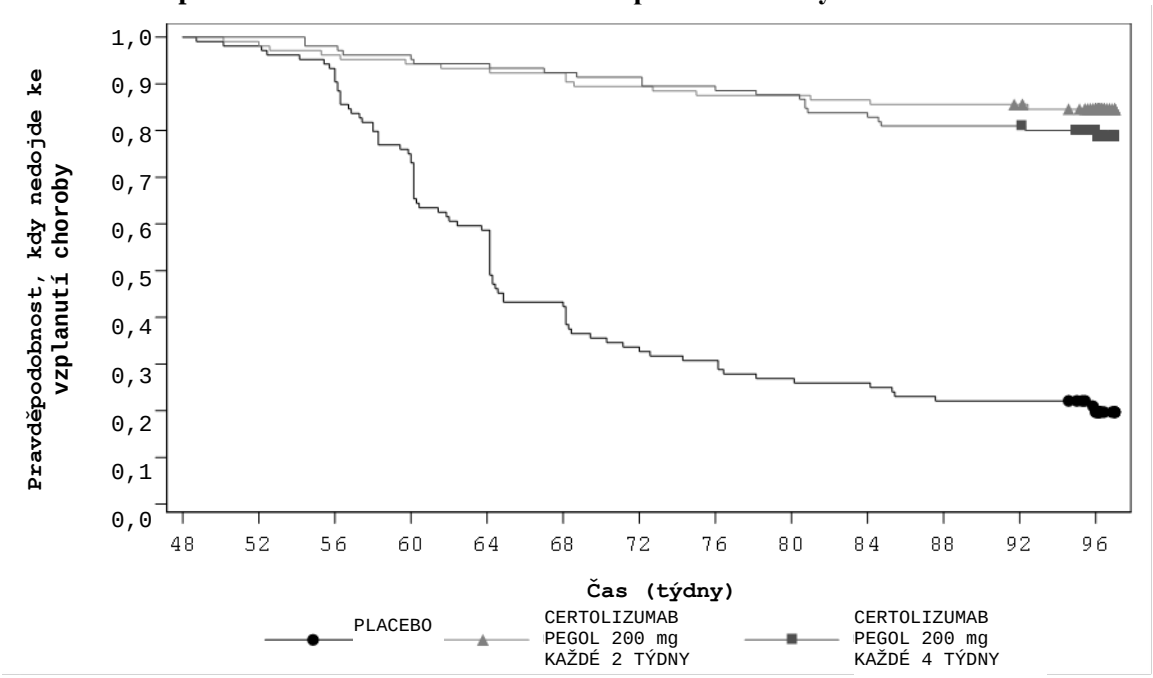
Klinická odpověď

Procentuální hodnota pacientů, kteří dosáhli trvalé remise v 48. týdnu v části A, byla 43,9 % pro celkovou populaci axSpA a byla podobná v subpopulacích nr-axSpA (45,3 %) a AS (42,8 %).

Mezi pacienty, kteří byli randomizováni v části B (n = 313), nezaznamenal statisticky významný (p <0,001, NRI) větší podíl pacientů vzplanutí choroby během pokračování léčby přípravkem Cimzia 200 mg každé 2 týdny (83,7 %) nebo přípravkem Cimzia 200 mg každé 4 týdny (79,0 %) ve srovnání s ukončením léčby (20,2 %).

Rozdíl v čase do vzplanutí choroby mezi skupinou, která ukončila léčbu a skupinami léčenými přípravkem Cimzia byl statisticky (p < 0,001 pro každé srovnání) a klinicky významný. Ve skupině s placebem došlo ke vzplanutí choroby přibližně 8 týdnů po vysazení přípravku Cimzia, přičemž vrchol vzplanutí choroby se objevil do 24 týdnů od ukončení léčby (obrázek 1).

Obrázek 1 Kaplanova-Meierova křivka času do vzplanutí choroby



Bylo použito připočítání non-respondérů (NRI); výsledky jsou vztaženy na randomizované sestavy
Poznámka: čas do vzplanutí choroby byl definován jako čas od data randomizace do data vzplanutí choroby. Pro účastníky studie, u kterých nedošlo k vzplanutí choroby, byl čas do vzplanutí choroby cenzurován v den návštěvy v 96. týdnu.
Kaplan-Meierův graf byl zkrácen na 97 týdnů, když ve studii zůstalo < 5 % účastníků.

Výsledky pro část B jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9 Zachování klinické odpovědi v části B v 96. týdnu

Výsledný ukazatel	Placebo (ukončení léčby) n=104	CIMZIA 200 mg každé 2 týdny n=104	CIMZIA 200 mg každé 4 týdny n=105
ASDAS-MI, n (%)[1]			
Výchozí stav pro část B (48. týden)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
96. týden	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)[1]			
Výchozí stav pro část B (48. týden)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
96. týden	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
Změna BASDAI oproti výchozímu stavu pro část B, (48. týden), průměrné LS (SE)[2]			
96. týden	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
Změna ASDAS oproti výchozímu stavu pro část B, (48. týden), průměrné LS (SE)[2]			
96. týden	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

[1] Bylo použito připočítání non-respondérů (NRI); výsledky jsou vztaženy na randomizované sestavy
[2] byl použit smíšený model s opakovanými měřeními (MMRM); výsledky jsou vztaženy na randomizované sestavy
ASDAS-MI = velké zlepšení skóre aktivity onemocnění ankylozující spondylitidou; ASAS: klasifikační kritéria pro axiální spondylartritidu; ASAS40 = kritérium odpovědi ASAS40%; SE = standardní chyba;
Poznámka: velké zlepšení ASDAS definováno jako pokles oproti výchozímu stavu o ≥ 2,0.
Poznámka: výchozí stav pro část A byl použit jako odkaz za účelem definování proměnných klinického zlepšení ASDAS a proměnných ASAS
* Jmenovité p < 0,001, CIMZIA versus placebo

Inhibice zánětu podle zobrazení magnetickou rezonancí (MRI)
V části B byly příznaky zánětu vyhodnoceny pomocí MRI ve 48. týdnu a v 96. týdnu a dále byly vyjádřeny jako změna oproti výchozímu stavu v SIJ SPARCC a skóre ASspiMRI-a v berlínských modifikacích. Pacienti, kteří byli v 48. týdnu v trvalé remisi, neměli žádný nebo velmi nízký výskyt

zánětu a v 96. týdnu nebylo pozorováno žádné významné zvýšení výskytu zánětu bez ohledu na léčenou skupinu.

Opakovaná léčba u pacientů se vzplanutím choroby
V části B došlo u 70 % (73/104) pacientů léčených placebem, u 14 % (15/105) pacientů léčených přípravkem Cimzia 200 mg každé 4 týdny a u 6,7 % (7/104) pacientů léčených přípravkem Cimzia 200 mg každé 2 týdny ke vzplanutí choroby a tito byly následně léčeni přípravkem Cimzia 200 mg každé 2 týdny.

U 15 pacientů, u kterých došlo ve skupině ke vzplanutí choroby a byl jim podáván přípravek Cimzia v dávce 200 mg každé 4 týdny, absolvovali všichni pacienti 12týdenní záchrannou terapii s přípravkem Cimzia a měli k dispozici data ASDAS, z nichž 12 (80 %) mělo nízké ASDAS nebo neaktivní onemocnění (tj. všichni měli ASDAS < 2,1) po 12 týdnech od opětovného zahájení otevřené léčby.

U 73 pacientů, u kterých došlo ve skupině ke vzplanutí choroby a byla u nich ukončena léčba, absolvovalo 71 pacientů 12týdenní záchrannou terapii s přípravkem Cimzia a měli k dispozici data ASDAS, z nichž 64 (90 %) mělo nízké ASDAS nebo neaktivní onemocnění (tj. všichni měli ASDAS < 2,1) po 12 týdnech od opětovného zahájení otevřené léčby.

Na základě výsledků z C-OPTIMISE lze zvážit snížení dávky u pacientů s trvalou remisí po jednom roce léčby přípravkem Cimzia (viz bod 4.2). Ukončení léčby přípravkem Cimzia je spojeno s vysokým rizikem vzplanutí choroby.

Axiální spondylartritida bez radiografického průkazu(nr-axSpA)

Účinnost a bezpečnost Cimzie byly hodnoceny v 52týdenní multicentrické randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii (AS0006) u 317 pacientů ve věku ≥18 let s axiální spondylartritidou, která začala v dospělém věku, a bolestí zad trvající nejméně 12 měsíců. Pacienti museli splňovat kritéria ASAS pro nr- axSpA (kromě rodinné anamnézy a dobré odpovědi na NSAID) a mít objektivní známky zánětu, indikované hladinami C-reaktivního proteinu (CRP) nad horní hranici normy a/nebo sakroiliitidou podle magnetické rezonance (MRI), což byly známky přítomnosti zánětlivého onemocnění [pozitivní CRP (> HHN) a/nebo pozitivní MRI], ale bez definitivního radiografického průkazu strukturálního poškození na sakroiliakálních kloubech. Pacienti měli aktivní onemocnění definované jako BASDAI ≥ 4 a bolesti páteře stupně ≥ 4 na stupnici NRS od 0 do 10. Pacienti museli mít projevy nesnášenlivosti nebo museli mít nedostatečnou odpověď vůči alespoň dvěma NSAID. Pacienti byli léčeni placebem nebo zaváděcí dávkou Cimzie 400 mg v 0., 2. a 4. týdnu následovanou dávkou 200 mg Cimzie každé 2 týdny. Užívání a úprava dávek léků používaných ve standardní léčbě (standard of care, SC) (např. NSAID, DMARD, kortikosteroidy, analgetika) byly kdykoli povoleny. Primární proměnnou účinnosti byla odpověď podle kritérií velkého zlepšení skóre aktivity onemocnění ankylozující spondylitidou (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement, ASDAS-MI) v 52. týdnu. Odpověď podle ASDAS-MI byla definována jako snížení hodnoty skóre ASDAS (zlepšení) ≥ 2,0 oproti výchozí hodnotě nebo dosažení nejnižšího možného skóre. Sekundárním výsledným ukazatelem bylo skóre ASAS 40.
Ve výchozím stavu mělo 37 %, resp. 41 % pacientů ve skupině CIMZIA resp. s placebem, vysokou aktivitu onemocnění (ASDAS ≥ 2,1, ≤ 3,5) a 62 %, resp. 58 % pacientů mělo velmi vysokou aktivitu onemocnění (ASDAS >3,5).

Klinická odpověď

Studie AS0006, provedená u pacientů bez radiografických známek zánětu SI kloubů, potvrdila účinek, který byl v této podskupině dříve prokázán ve studii AS001.

V 52. týdnu dosáhl odpovědi podle ASDAS-MI statisticky významný vyšší podíl pacientů léčených Cimzií ve srovnání s pacienty léčenými placebem. Pacienti léčení Cimzií také vykazovali zlepšení ve srovnání s placebem ve více komponentách aktivity onemocnění axiální spondylartritidou, včetně CRP. Ve 12. i 52. týdnu byly odpovědi podle ASAS 40 významně vyšší než u placeba. Hlavní výsledky jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10 Odpovědi podle ASDAS-MI a ASAS 40 ve studii AS0006 (procento pacientů)

Parametry	**Placebo n=158**	**Cimzia[a] 200 mg každý 2. týden n= 159**
ASDAS-MI 52. týden	7 %	47 %*
ASAS 40 12. týden 52. týden	11 % 16 %	48 %* 57 %*

[a] Cimzia podávaná každé 2 týdny s předcházející zaváděcí dávkou 400 mg v 0., 2. a 4. týdnu
* p<0,001
Všechny procentuální hodnoty odpovídají podílu pacientů, kteří v sestavě úplné analýzy odpověděli na léčbu.

V 52. týdnu procento pacientů, kteří dosáhli skóre ASDAS pro neaktivní onemocnění (ASDAS < 1,3), bylo 36,4 % ve skupině s Cimzií ve srovnání s 11,8 % ve skupině s placebem.

V 52. týdnu pacienti léčení Cimzií vykazovali klinicky významné zlepšení ve skóre MASES ve srovnání s placebem (průměrná změna LS oproti výchozímu stavu činila -2,4, resp. -0,2).

Psoriatická artritida
Účinnost a bezpečnost Cimzie byly hodnoceny v jedné multicentrické randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii (PsA001) u 409 pacientů ve věku ≥18 let s aktivní psoriatickou artritidou, která začala v dospělém věku a trvala nejméně 6 měsíců, definovanou podle Klasifikačních kritérií pro psoriatickou artritidu - CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis). Pacienti měli ≥3 oteklé a bolestivé klouby a zvýšené hodnoty markerů akutní fáze zánětu. Pacienti také měli aktivní psoriatické kožní léze nebo anamnesticky prokázanou psoriázu a selhal jeden nebo více DMARD. Předchozí léčba jedním antagonistou TNF byla povolena a 20 % pacientů mělo předchozí anti-TNF léčbu. Pacienti dostávali zaváděcí dávku Cimzie 400 mg v 0., 2. a 4. týdnu (v obou léčebných ramenech) nebo placebo, následované dávkou Cimzie 200 mg každé 2 týdny nebo 400 mg každé 4 týdny nebo placebem každé 2 týdny. Pacientů užívajících souběžně NSA a konvenční DMARD bylo 72,6 %, resp.70,2 %. Studie měla 2 primární cílové parametry, z nichž prvním bylo procento pacientů, kteří dosáhli ACR20 odpovědi v 12.týdnu a druhým byla změna modifikovaného Total Sharp Score (mTSS) ve 24. týdnu oproti výchozím hodnotám. Účinnost a bezpečnost Cimzie u pacientů s PsA, u nichž převládaly symptomy sakroiliitidy nebo axiální spondyloartritidy, nebyly odděleně analyzovány.
24 týdnů trvající dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná fáze studie byla následována 24 týdnů trvající zaslepenou fází a poté 168 týdnů trvající otevřenou fází. Maximální délka trvání studie byla 216 týdnů. Všichni pacienti dostávali Cimzii jak v zaslepené fázi, tak i v následné otevřené fázi. Celkem 264 subjektů (64,5 %) dokončilo studii do týdne 216.

ACR odpověď
Pacienti léčení Cimzií měli statisticky významně vyšší odpověď ACR20 v 12. týdnu a v 24. týdnu v porovnání s pacienty léčnými placebem (p <0,001). Procento ACR 20 respondérů bylo klinicky významné pro skupiny léčené Cimzií 200 mg každé 2 týdny a Cimzií 400 mg každé 4 týdny ve srovnání s placebem při každé návštěvě po počáteční až do 24. týdne (nominální p ≤0,001 při každé návštěvě). Pacienti léčení Cimzií měli také významně vyšší zlepšení odpovědí ACR 50 a 70. V 12. a 24. týdnu bylo u pacientů léčených Cimzií pozorováno zlepšení v parametrech periferní aktivity psoriatické artritidy, např. počet oteklých kloubů, počet bolestivých/citlivých kloubů, daktylitida a enthesitida, (nominální hodnota p <0,01).
Klíčové výsledky účinnosti z klinické studie PsA001 jsou znázorněny v tabulce 11.

Tabulka 11 Klíčové výsledky účinnosti v klinické studii PsA001 (procento pacientů)

Odpověď	**Placebo** **n=136**	**Cimzia[(a)]200 mg každý 2.týden** **n=138**	**Cimzia[(b)] 400 mg každý 4.týden** **n=135**
ACR20			
12. týden	24 %	58 %**	52 %**
24. týden	24 %	64 %**	56 %**
ACR50			
12. týden	11 %	36 %**	33 %**
24. týden	13 %	44 %**	40 %**
ACR70			
12. týden	3 %	25 %**	13 %*
24. týden	4 %	28 %**	24 %**
Odpověď	**Placebo** **n=86**	**Cimzia[(a)]200 mg každý 2. týden** **n=90**	**Cimzia[(b)] 400 mg každý 4. týden** **n=76**
PASI 75 [(c)]			
12. týden	14 %	47 %***	47 %***
24. týden	15 %	62 %***	61 %***
48. týden	N/A	67 %	62 %

[(a)] Cimzia podávaná každé 2 týdny s předcházející zaváděcí dávkou 400 mg v 0., 2. a 4. týdnu
[(b)]Cimzia podávaná každé 4 týdny s předcházející zaváděcí dávkou 400 mg v 0., 2. a 4. týdnu
[(c)]U pacientů s nejméně 3 % psoriázy BSA ve výchozím stavu
*p<0,01, Cimzia vs. placebo
**p<0,001, Cimzia vs. placebo
***p<0,001(nominální), Cimzia vs. placebo
Výsledky jsou z randomizovaného souboru. Rozdíly léčby: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (a odpovídající 95% interval spolehlivosti a hodnota p) byly posuzovány pomocí standardního oboustranného Waldova testu asymtotických standardních chyb. Systém „Non-responder Imputation“ (NRI) je používán u pacientů, kteří přerušili terapii nebo u nich chybí údaje.

Z původních 273 pacientů randomizovaných k léčbě Cimzií 200 mg každé 2 týdny a Cimzií 400 mg každé 4 týdny zůstalo na léčbě až do 48. týdne 237 pacientů (86,8 %). Ze 138 pacientů randomizovaných k léčbě Cimzií 200 mg každé 2 týdny dosáhlo v týdnu 48 ACR 20/50/70 odpovědi 92, 68 a 48 pacientů. Ze 135 pacientů randomizovaných k léčbě Cimzií 400 mg každé 4 týdny dosáhlo ACR 20/50/70 odpovědi 89, 62 a 41 pacientů.

Mezi pacienty setrvávajícími ve studii se odpovědi ACR 20, 50 a 70 udržely až do týdne 216. To platilo též pro další parametry periferní aktivity (např. počet oteklých kloubů, počet bolestivých/citlivých kloubů, daktylitida a entezitida).

Radiografická odpověď
V klinické studii PsA001 byla inhibice progrese strukturálního poškození hodnocena radiograficky a vyjádřena jako změna modifikovaného Total Sharp Score (mTSS) a jeho komponent,erozního skóre (ES) a skóre zúžení kloubní štěrbiny (Joint Space Narrowing score-JSN) ve 24. týdnu, ve srovnání s výchozími hodnotami. Modifikované Total Sharp Score (mTSS) hodnocení bylo upraveno pro psoriatickou artritidu přidáním distálních interfalangeálních kloubů ruky. Léčba Cimzií inhibovala radiografickou progresi v porovnání s léčbou placebem ve 24. týdnu měřeno jako změna oproti výchozím hodnotám celkového skóre mTSS (LS průměrné [± SE] skóre 0,28 [± 0,07] v placebo skupině ve srovnání s 0,06 [± 0,06] ve skupině léčených Cimzií ve všech dávkách; p = 0,007). Inhibice radiografické progrese byla udržována při léčbě Cimzií až do 48. týdne v podskupině pacientů s vyšším rizikem radiografické progrese (pacienti s výchozím skóre mTSS > 6). U pacientů setrvávajících ve studii se inhibice radiografické progrese dále udržela až do týdne 216.

Fyzická funkční odpověď a výsledky související se zdravotním stavem
V klinické studii PsA001 vykazovali pacienti léčení Cimzií ve srovnání s placebem významné zlepšení ve fyzickém fungování při hodnocení podle dotazníkem Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI), bolesti hodnocené dle Hodnocení artritické bolesti pacientem (PAAP - Patient Assessment of Arthritis Pain) a únavnosti (únavy), jak prokázáno dle Škály hodnocení únavy (FAS - Fatigue Assessment Scale). Pacienti léčení Cimzií hlásili v porovnání s placebem významné zlepšení celkového stavu v souvislosti s kvalitou života na základě dotazníku Kvality života u psoriatické artritidy (PsAQoL) a SF-36 (fyzické a mentální komponenty) a při psoriatické artritidě v zaměstnání a v domácnosti, jak prokázal Přehled produktivity práce (Work Productivity Survey). Zlepšení ve všech výše uvedených výsledcích přetrvávala až do týdne 216.

Ložisková psoriáza
Účinnost a bezpečnost Cimzie byly hodnoceny ve dvou placebem kontrolovaných studiích (CIMPASI-1 a CIMPASI-2) a v jedné placebem a aktivně kontrolované studii (CIMPACT) u pacientů ve věku ≥ 18 let se středně závažnou až závažnou chronickou ložiskovou psoriázou trvající nejméně 6 měsíců. Pacienti měli skóre indexu postižení a závažnosti psoriázy (PASI) ≥ 12, postižení tělesného povrchu (BSA) ≥ 10 %, globální hodnocení lékařem (PGA) ≥ 3 a byla u nich indikována systémová léčba anebo fototerapie anebo chemofototerapie. Pacienti, kteří byli „primárními“ non-respondéry na jakoukoli předchozí biologickou léčbu (definovaní jako pacienti bez odpovědi během prvních 12 týdnů léčby), byli vyřazeni ze studií fáze III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 a CIMPACT). Účinnost a bezpečnost Cimzie byla hodnocena oproti etanerceptu ve studii CIMPACT.

Ve studiích CIMPASI-1 a CIMPASI-2 byl složený primární cílový ukazatel účinnosti podíl pacientů, kteří dosáhli PASI 75 a PGA „čistý“ nebo „téměř čistý“ (s nejméně 2bodovým snížením od výchozího stavu) v 16. týdnu. Ve studii CIMPACT byl primární cílový ukazatel účinnosti podíl pacientů, kteří dosáhli PASI 75 ve 12. týdnu. PASI 75 a PGA v 16. týdnu byly klíčové sekundární cílové ukazatele. PASI 90 v 16. týdnu bylo klíčovým sekundárním cílovým ukazatelem ve všech 3 studiích.

Studie CIMPASI-1 a CIMPASI-2 hodnotily 234 pacientů, respektive 227 pacientů. V obou studiích byli pacienti randomizováni k podávání placeba nebo Cimzie 200 mg každé 2 týdny (po zaváděcí dávce Cimzie 400 mg v 0., 2. a 4. týdnu) nebo do Cimzie 400 mg každé 2 týdny. V 16. týdnu pokračovali pacienti randomizovaní do Cimzie, kteří dosáhli odpovědi PASI 50, v léčbě Cimzií až do 48. týdne se stejnou randomizovanou dávkou. Pacienti, kteří byli původně randomizovaní do placeba a dosáhli odpovědi PASI 50, ale nikoli PASI 75 v 16. týdnu, dostávali Cimzii 200 mg každé 2 týdny (se zaváděcí dávkou Cimzie 400 mg v 16., 18. a 20. týdnu). Pacienti s nedostatečnou odpovědí v 16. týdnu (PASI 50 non-respondéři) byli způsobilí pro podávání Cimzie 400 mg každé 2 týdny v otevřeném podávání po dobu maximálně 128 týdnů.

Ve studii CIMPACT bylo hodnoceno 559 pacientů. Pacienti byli randomizováni k podávání placeba nebo Cimzie 200 mg každé 2 týdny (po zaváděcí dávce Cimzie 400 mg v 0., 2. a 4. týdnu) nebo Cimzie 400 mg každé 2 týdny až do 16. týdne nebo etanerceptu 50 mg dvakrát týdně až do 12. týdne. Pacienti původně randomizovaní k podávání Cimzie, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v 16. týdnu, byli opakovaně randomizováni podle jejich původního plánu dávkování. Pacienti užívající Cimzii 200 mg každé 2 týdny byli znovu randomizováni k podávání Cimzie 200 mg každé 2 týdny, Cimzie 400 mg každé 4 týdny nebo podávání placeba. Pacienti užívající Cimzii 400 mg každé 2 týdny byli znovu randomizováni k podávání Cimzie 400 mg každé 2 týdny, Cimzie 200 mg každé 2 týdny nebo placeba. Pacienti byli hodnoceni dvojitě zaslepeným způsobem kontrolovaným placebem až do 48. týdne. Všichni pacienti, kteří nedosáhli odpovědi PASI 75 v 16. týdnu, vstoupili do výstupního ramena a dostávali Cimzii 400 mg každé 2 týdny v otevřeném podávání po dobu maximálně 128 týdnů.

Ve všech třech studiích po zaslepeném 48týdenním období udržovací léčby následovalo 96týdenní otevřené léčebné období u pacientů, kteří byli PASI 50 respondéři ve 48. týdnu. Všichni tito pacienti, včetně těch, kteří dostávali Cimzii 400 mg každé 2 týdny, začali otevřenou fázi podáváním Cimzie 200 mg každé 2 týdny.

Pacienti byli převážně muži (64 %) a kavkazského typu (94 %), průměrný věk byl 45,7 roku (18 až 80 let); z toho 7,2 % bylo ve věku ≥ 65 let. Z 850 pacientů randomizovaných k užívání placeba

nebo Cimzie v těchto placebem kontrolovaných studiích nedostávalo 29 % pacientů dosud systémovou léčbu psoriázy. 47 % dostalo předchozí fototerapii nebo chemofototerapii a 30 % dostalo předchozí biologickou léčbu psoriázy. Z 850 pacientů dostalo 14 % nejméně jednoho antagonistu TNF, 13 % dostalo anti-IL-17 a 5 % dostalo anti-IL12/23. Osmnáct procent pacientů udávalo anamnézu psoriatické artritidy při výchozím stavu. Průměrné skóre PASI při výchozím stavu bylo 20 a pohybovalo se od 12 do 69. Výchozí skóre PGA se pohybovalo od středně závažného (70 %) do závažného (30 %). Průměrná výchozí BSA byla 25 % a pohybovala se od 10 % do 96 %.

Klinická odpověď v 16. a 48. týdnu
Klíčové výsledky ve studiích CIMPASI-1 a CIMPASI-2 jsou uvedeny v tabulce 12.

Tabulka 12 Klinická odpověď ve studiích CIMPASI-1 a CIMPASI-2 v 16. a 48. týdnu

	16. týden			**48. týden**	
CIMPASI-1					
	Placebo n = 51	Cimzia 200 mg každé 2 týdny [a)] n = 95	Cimzia 400 mg každé 2 týdny n = 88	Cimzia 200 mg každé 2 týdny n = 95	Cimzia 400 mg každé 2 týdny n = 88
PGA čisté nebo téměř čisté[b)]	4,2 %	47,0 %*	57,9 %*	52,7 %	69,5 %
PASI 75	6,5 %	66,5 %*	75,8 %*	67,2 %	87,1 %
PASI 90	0,4 %	35,8 %*	43,6 %*	42,8 %	60,2 %
CIMPASI-2					
	Placebo n = 49	Cimzia 200 mg každé 2 týdny [a)] n = 91	Cimzia 400 mg každé 2 týdny n = 87	Cimzia 200 mg každé 2 týdny n = 91	Cimzia 400 mg každé 2 týdny n = 87
PGA čisté nebo téměř čisté[b)]	2,0 %	66,8 %*	71,6 %*	72,6 %	66,6 %
PASI 75	11,6 %	81,4 %*	82,6 %*	78,7 %	81,3 %
PASI 90	4,5 %	52,6 %*	55,4 %*	59,6 %	62,0 %

[a)] Cimzia 200 mg podávaná každé 2 týdny s předchozím podáváním zaváděcí dávky 400 mg v 0., 2., 4. týdnu.
[b)] Škála kategorie PGA 5. Úspěch léčby „čistý“ (0) nebo „téměř čistý“ (1) zahrnoval žádné známky psoriázy nebo normální až růžovou barvu lézí, žádné ztluštění ložiska a žádnou až minimální lokální tvorbu šupin.
* Cimzia vs. placebo: p<0,0001.
Četnosti odpovědi a p-hodnoty pro PASI a PGA byly odhadnuty na základě modelu logistické regrese, kam byla chybějící data vložena vícečetným vkládáním podle metody MCMC. Pacienti, kteří byli vyřazeni nebo odstoupili (na základě nedosažení odpovědi PASI 50), byli posuzováni za non-respondéry ve 48. týdnu.
Výsledky jsou z randomizovaného souboru.

Klíčové výsledky studie CIMPACT jsou uvedeny v tabulce 13.

Tabulka 13 Klinická odpověď ve studii CIMPACT v 12. a 16. týdnu

		12. týden				16. týden		
		Placebo n = 57	Cimzia 200 mg každé 2 týdny [a] n = 165	Cimzia 400 mg každé 2 týdny n = 167	Etanercept 50 mg 2x týdně n = 170	Placebo n = 57	Cimzia 200 mg každé 2 týdny n = 165	Cimzia 400 mg Každé 2 týdny n = 167
PASI 75		5 %	61,3 %*§	66,7 %*,§§	53,3 %	3,8 %	68,2 %*	74,7 %*
PASI 90		0,2 %	31,2 %*	34,0 %*	27,1 %	0,3 %	39,8 %*	49,1 %*
PGA čisté nebo téměř čisté[b]		1,9 %	39,8 %**	50,3 %*	39,2 %	3,4 %	48,3 %*	58,4 %*

[a] Cimzia 200 mg podávaná každé 2 týdny s předchozím podáváním zaváděcí dávky 400 mg v 0., 2., 4. týdnu.
[b] Škála kategorie PGA 5. Úspěch léčby „čistý“ (0) nebo „téměř čistý“ (1) zahrnoval žádné známky psoriázy nebo normální až růžovou barvu lézí, žádné ztluštění ložiska a žádnou až minimální lokální tvorbu šupin.
* Cimzia vs. placebo: p<0,0001. **
§Přípravek Cimzia 200 mg podávaný každé 2 týdny oproti etanerceptu 50 mg podávanému dvakrát týdně vykazoval non-inferioritu (rozdíl mezi etanerceptem a přípravkem Cimzia 200 mg podávaným každé 2 týdny byl 8,0 %, 95 % CI -2,9, 18,9, podle předem specifikované hranice non-inferiority 10 %).
§§ Připravek Cimzia 400 mg podávaný každé 2 týdny oproti etanerceptu 50 mg podávanému dvakrát týdně vykazoval superioritu (p<0,05).
Cimzia vs. placebo p<0,001. Četnosti odpovědí a p-hodnoty podle modelu logistické regrese. Chybějící data byla vložena pomocí vícečetného vkládání s využitím MCMC metody.

Výsledky jsou z randomizovaného souboru.

Ve všech 3 studiích byly četnosti odpovědi PASI 75 významně vyšší pro přípravek Cimzia v porovnání s placebem zahájeným ve 4. týdnu.

Obě dávky přípravku Cimzia prokázaly účinnost v porovnání s placebem bez ohledu na věk, pohlaví, tělesnou hmotnost, BMI, dobu trvání psoriázy, předchozí léčbu systémovými léčbami a předchozí biologickou léčbu.

Udržení odpovědi
V integrované analýze studií CIMPASI-1 a CIMPASI-2 bylo mezi pacienty, kteří byli PASI 75 respondéři v 16. týdnu a dostávali Cimzii 400 mg každé 2 týdny (n=134 ze 175 randomizovaných subjektů) nebo Cimzii 200 mg každé 2 týdny (n=132 ze 186 randomizovaných subjektů), udržení odpovědi ve 48. týdnu 98,0 %, respektive 87,5 %. Mezi pacienty, kteří měli hodnocení PGA čisté nebo téměř čisté v 16. týdnu a kteří dostávali Cimzii 400 mg každé 2 týdny (n=103 ze 175) nebo Cimzii 200 mg každé 2 týdny (n=95 ze 186), bylo udržení odpovědi ve 48. týdnu 85,9 %, respektive 84,3 %.

Po dalších 96 týdnech otevřené léčby (144. týden) bylo hodnoceno udržení odpovědi. Do 144. týdne nebylo možné sledovat 21 % všech randomizovaných subjektů z důvodu ztráty kontaktu s pacientem. Přibližně u 27 % subjektů, které studii dokončily a vstoupily do otevřené fáze léčby od 48. do 144. týdne s dávkou Cimzie 200 mg každé 2 týdny, byla dávka Cimzie zvýšena na 400 mg každé 2 týdny pro udržení odpovědi. V analýze, ve které se všichni pacienti se selháním léčby považovali za non-respondéry, bylo udržení odpovědi pro příslušný cílový parametr v léčebné skupině s Cimzií 200 mg každé 2 týdny po dalších 96 týdnech otevřené léčby 84,5 % pro PASI 75 u pacientů, kteří byli respondéři v 16. týdnu, a 78,4 % pro PGA „čistý“ nebo „téměř čistý“. Udržení odpovědi u pacientů v

léčebné skupině s Cimzií 400 mg každé 2 týdny, kteří vstoupili do otevřené fáze s léčbou Cimzií 200 mg každé 2 týdny, bylo 84,7 % pro PASI 75 u subjektů studie, kteří byli respondéři v 16. týdnu, a 73,1 % pro PGA „čistý“ nebo „téměř čistý“.

Tyto četnosti odpovědi vycházely z modelu logistické regrese, kam byla chybějící data vložena za období 48 nebo 144 týdnů vícečetným vkládáním (metoda MCMC) v kombinaci s NRI pro subjekty, jejichž léčba byla neúspěšná.

Ve studii CIMPACT bylo mezi PASI 75 respondéry v 16. týdnu, kteří dostávali Cimzii 400 mg každé 2 týdny a byli znovu randomizováni buď k podávání Cimzie 400 mg každé 2 týdny, Cimzie 200 mg každé 2 týdny nebo placeba, vyšší procento PASI 75 respondérů ve 48. týdnu ve skupinách Cimzie v porovnání s placebem (98,0 %, respektive 80,0 %, respektive 36,0 %). Mezi PASI 75 respondéry v 16. týdnu, kteří dostávali Cimzii 200 mg každé 2 týdny a byli znovu randomizováni buď k podávání Cimzie 400 mg každé 4 týdny, Cimzie 200 mg každé 2 týdny, nebo placeba, bylo vyšší procento PASI 75 respondérů ve 48. týdnu ve skupinách Cimzie v porovnání s placebem (88,6 %, respektive 79,5 %, respektive 45,5 %). Pro chybějící data bylo použito vložení dat non-respondérů.

Kvalita života / výsledky hlášené pacientem
Statisticky významné zlepšení v týdnu 16 (CIMPASI-1 a CIMPASI-2) oproti výchozímu stavu ve srovnání s placebem bylo prokázáno u indexu DLQI (Dermatology Life Quality Index). Bylo dosaženo průměrného snížení (zlepšení) hodnoty DLQI oproti výchozímu stavu v rozmezí mezi -8,9 až -11,1 při užívání Cimzie 200 mg každé 2 týdny, mezi -9,6 a -10,0 při užívání Cimzie 400 mg každé 2 týdny, oproti rozmezí mezi -2,9 a -3,3 pro placebo v týdnu 16.

Navíc byla léčba Cimzií v 16. týdnu spojena s vyšším podílem pacientů, kteří dosáhli skóre indexu DLQI 0 nebo 1 (Cimzia 400 mg každé 2 týdny, 45,5 %, respektive 50,6 %; Cimzia 200 mg každé 2 týdny, 47,4 %, respektive 46,2 %, oproti placebu, 5,9 %, respektive 8,2 %).

Zlepšení skóre DLQI se udrželo nebo mírně pokleslo v období do 144. týdne.

Pacienti léčení Cimzií udávali větší zlepšení na škále HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) v porovnání s placebem.

Imunogenita
Údaje uvedené níže vyjadřují procento pacientů, jejichž výsledky na protilátky proti certolizumab pegol v testu ELISA, a později i v citlivější metodě, byly považovány za pozitivní a jsou vysoce závislé na citlivosti a specificitě testu. Pozorovaný výskyt pozitivity protilátky (včetně neutralizační protilátky) v testu je vysoce závislý na několika faktorech, včetně citlivosti a specificity testu, metodologie testu, manipulace se vzorkem, načasování odběru vzorku, doprovodných léků a základního onemocnění. Z těchto důvodů může být srovnání výskytu protilátek proti certolizumab pegol ve studiích popsaných níže s výskytem protilátek v jiných studiích nebo jiných přípravcích zavádějící.

Revmatoidní artritida
Celkové procento pacientů s protilátkami proti Cimzii zjistitelnými alespoň při jedné příležitosti bylo 9,6 % v placebem kontrolovaných studiích revmatoidní artritidy. Přibližně jedna třetina pacientů s pozitivními protilátkami měla protilátky s *in vitro* neutralizující aktivitou. Pacienti léčení současně imunosupresivy (MTX) měli nižší frekvenci vývoje protilátek než pacienti, kteří ve výchozím stavu imunosupresiva neužívali. Vznik protilátek byl spojen se sníženou plazmatickou koncentrací léku a u některých pacientů s poklesem účinnosti.

Ve 2 dlouhodobých (až 5 let expozice) otevřených studiích celkové procento pacientů s protilátkami proti Cimzii detekovatelnými alespoň při jedné příležitosti bylo 13 % (8,4 % z celkového počtu pacientů mělo tvorbu protilátek přechodnou a dalších 4,7 % pacientů mělo tvorbu protilátek trvalou). Celkové procento pacientů, kteří byli pozitivní na tvorbu protilátek a měli trvale snížené koncentrace

léku v plazmě, bylo odhadováno na 9,1 %. Podobně jako v placebem kontrolovaných studiích byla pozitivita na protilátky u některých pacientů spojena s poklesem účinnosti.

Farmakodynamický model založený na údajích studie ve fázi III předpovídá, že bez současného podávání MTX se u asi 15 % pacientů vyvinuly protilátky po 6 měsících v doporučeném dávkovacím režimu (200 mg každé 2 týdny na začátku léčby). Tento počet se snižuje se zvyšováním dávek při současné léčbě MTX. Tyto údaje jsou v souladu s pozorovanými údaji.

Psoriatická artritida
Celkové procento pacientů s protilátkami proti Cimzii, které byly detekovatelné alespoň při jedné příležitosti až do 24. týdne, bylo 11,7 % v placebem kontrolované studii fáze III psoriatické artritidy. Tvorba protilátek byla spojena se sníženou plazmatickou koncentrací léku.

Po dobu průběhu celé studie (expozice až po dobu 4 let) bylo celkové procento pacientů s protilátkami proti Cimzii detekovatelnými nejméně při jedné příležitosti 17,3 % (u 8,7 % šlo o přechodnou tvorbu protilátek, u dalších 8,7 % šlo o přetrvávající tvorbu protilátek proti Cimzii). Celkové procento pacientů, kteří měli pozitivitu protilátek s přetrvávajícím snížením plazmatické koncentrace léku, bylo odhadnuto na 11,5 %.

Ložisková psoriáza
V placebem kontrolovaných studiích fáze III bylo procento pacientů, kteří byli pozitivní na protilátky proti Cimzii nejméně jednou během léčby až do 48. týdne, 8,3 % (22/265), respektive 19,2 % (54/281) u Cimzie 400 mg každé 2 týdny a u Cimzie 200 mg každé 2 týdny. Ve studiích CIMPASI-1 a CIMPASI-2 mělo šedesát pacientů pozitivní protilátky a 27 z nich bylo hodnotitelných na neutralizační protilátky s pozitivním výsledkem. První výskyty pozitivity protilátek v otevřeném období byly pozorovány u 2,8 % (19/668) pacientů. Pozitivita protilátek byla spojena s nižší koncentrací léku v plazmě a u některých pacientů se sníženou účinností.

Axiální spondylartritida
AS001
Celkové procento pacientů s protilátkami proti Cimzii, které byly detekovatelné alespoň při jedné příležitosti až do 24. týdne, bylo 4,4 % v placebem kontrolované studii AS001 fáze III u pacientů s axiální spondylartritidou (subpopulace s ankylozující spondylitidou a axiální spondylartritidou radiograficky neprokázanou). Tvorba protilátek byla spojena se sníženou plazmatickou koncentrací léku.

Po dobu průběhu celé studie (až po dobu 192 týdnů) bylo celkové procento pacientů s protilátkami proti Cimzii detekovatelnými nejméně při jedné příležitosti 9,6 % (u 4,8 % šlo o přechodnou tvorbu protilátek, u dalších 4,8 % šlo o přetrvávající tvorbu protilátek proti Cimzii). Celkové procento pacientů, kteří měli pozitivitu protilátek s přetrvávajícím snížením plazmatické koncentrace léku, bylo odhadnuto na 6,8 %.

AS0006 a C-OPTIMISE
Citlivější a vůči lékům snášenlivější test byl poprvé použit ve studii AS0006 (a později také ve studii C-OPTIMIZE), což vedlo k většímu podílu vzorků s měřitelnými protilátkami proti Cimzii a tedy i k většímu výskytu pacientů klasifikovaných jako pozitivní na tvorbu protilátek. Ve studii AS0006 činila celková incidence pacientů, kteří měli pozitivní protilátky na Cimzii 97 % (248/255 pacientů) po maximálně 52 týdnech léčby. Pouze nejvyšší titry byly spojeny se sníženými hladinami Cimzie v plazmě, nebyl však pozorován žádný dopad na účinnost. Podobné výsledky ve vztahu k protilátkám proti Cimzii byly pozorovány u C-OPTIMISE. Výsledky z C-OPTIMISE také naznačily, že snížení dávky přípravku Cimzia na 200 mg každé 4 týdny nezměnilo výsledky imunogenity.

Přibližně 22 % (54/248) pacientů ve studii AS0006, kteří byli ve kterémkoli okamžiku pozitivní na tvorbu protilátek proti Cimzii, mělo protilátky, které byly klasifikovány jako neutralizující. Neutralizační stav protilátek v C-OPTIMISE nebyl hodnocen.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Plazmatické koncentrace certolizumab pegolu byly široce závislé na dávce. Farmakokinetika pozorovaná u pacientů s revmatoidní artritidou a psoriázou se shodovala s farmakokinetikou pozorovanou u zdravých jedinců.

Absorpce
Po subkutánním podání byly vrcholové plazmatické koncentrace certolizumab pegolu dosaženy mezi 54. a 171.hodinou po injekci. Certolizumab pegol má biologickou dostupnost (F) přibližně 80 % (rozsah 76-88 %) po subkutánním podání ve srovnání s intravenózním podáním.

Distribuce
Zjevný distribuční objem (V/F) byl v analýze populační farmakokinetiky pacientů s revmatoidní artritidou stanoven na 8,01 litru a 4,71 l v populační farmakokinetické analýze pacientů s ložiskovou psoriázou.

Biotransformace a eliminace
PEGylace, kovalentní připojení PEG polymerů k peptidům, prodlužuje různými mechanismy vylučování těchto entit z oběhu, včetně snížení renální clearance, snížené proteolýzy a snížené imunogenity. Proto je tedy certolizumab pegol Fab´ fragmentem protilátky, který je konjugován s PEG za účelem prodloužení terminálního plazmatického poločasu vylučování na hodnotu srovnatelnou s kompletní protilátkou. Terminální plazmatický poločas vylučování ($t_{1/2}$) byl přibližně 14 dní pro všechny testované dávky.

Clearance po subkutánním podání byla určena na 21,0 ml/h v analýze populační farmakokinetiky pacientů s revmatoidní artritidou, při variabilitě mezi subjekty 30,8 % (CV) a variabilitě mezi jednotlivými stanoveními u jedince 22,0 %. Při hodnocení pomocí dříve používané metody ELISA měla přítomnost protilátek proti certolizumab pegolu za následek přibližně trojnásobné zvýšení clearance. Clearance pro 70 kg pacienta je o 29 % nižší, resp. 38 % vyšší ve srovnání s pacienty o hmotnosti 40 kg, resp. 120 kg. Clearance následující subkutánní dávky u pacientů s psoriázou byla 14 ml/h s interindividuální variabilitou 22,2 % (CV).

Fab' fragment je tvořen proteinovými složkami a předpokládá se jeho degradace proteolýzou na peptidy a aminokyseliny. Dekonjugovaná PEG složka se rychle vylučuje z plazmy a je v neznámém rozsahu vylučována renálně.

Zvláštní populace
Porucha funkce ledvin
Specifické klinické studie ke zhodnocení vlivu poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku certolizumab pegolu nebo jeho PEG frakce nebyly provedeny. Analýza populační farmakokinetiky založená na jedincích s mírnou poruchou funkce ledvin však neukázala žádný vliv clearance kreatininu. Nejsou k dispozici dostatečné údaje k tomu, aby bylo možno poskytnout doporučení ohledně dávek při středně závažném a závažném snížení funkce ledvin. Očekává se, že farmakokinetika PEG frakce certolizumab pegolu závisí na funkci ledvin, ale nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin hodnocena.

Porucha funkce jater
Specifické klinické studie ke zhodnocení vlivu poruchy funkce jater na farmakokinetiku certolizumab pegolu nebyly provedeny.

Starší pacienti (≥ 65 let)
Specifické klinické studie nebyly u starších pacientů provedeny. Nebyl však pozorován žádný vliv věku v analýze populační farmakokinetiky u pacientů s revmatoidní artritidou, ve které 78 pacientů (13,2 % populace) bylo ve věku 65 let nebo více, a nejstaršímu pacientovi bylo 83 let. V populační farmakokinetické analýze u dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou nebyl pozorován žádný vliv věku.

Pohlaví
Nebyl zjištěn žádný vliv pohlaví na farmakokinetiku certolizumab pegolu. Protože clearance klesá s klesající tělesnou hmotností, u žen může obecně docházet k poněkud vyšší systémové expozici vůči certolizumab pegolu.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah
Na základě údajů z Fáze II a Fáze III klinických studií u pacientů s revmatoidní artritidou byl stanoven vztah populační expozice a odpovědi mezi průměrnou plazmatickou koncentrací certolizumab pegolu během dávkového intervalu (C_{avg}) a účinností (definována jako odpověď ACR 20). Typická C_{avg}, která vede k poloviční maximální pravděpodobnosti odpovědi ACR 20 (EC50) byla 17 µg/ml (95% CI: 10–23 µg/ml). Podobně na základě údajů z klinické studie fáze III u pacientů s psoriázou byl mezi plazmatickou koncentrací certolizumab pegolu a PASI stanoven vztah expozice-odpověď u populace s EC90 11,1 µg/ml.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Pivotní neklinické studie bezpečnosti byly provedeny u opic cynomolgus. U potkanů a opic při dávkách vyšších než podávaných lidem odhalila histopatologie vakuolizaci buněk přítomnou hlavně v makrofázích v řadě orgánů (v lymfatických uzlinách, v místě injekce, ve slezině, nadledvinách, děloze, čípku, v plexus chorioideus mozku a v epiteliálních buňkách plexus chorioideus). Je pravděpodobné, že tento nález byl způsoben vychytáváním PEG frakce buňkami. *In vitro* funkční studie s humánními makrofágy svědčily o zachování všech testovaných funkcí. Studie u potkanů ukázala, že >90 % podaného PEG bylo eliminováno během 3 měsíců po podání jednotlivé dávky, přičemž hlavní cestou vylučování byla moč.

Certolizumab pegol nereaguje zkříženě s TNF hlodavců. Proto byly studie reprodukční toxicity provedeny s homologním reagens rozeznávajícím TNF potkanů. Hodnota těchto údajů pro hodnocení rizika u lidí může být omezená. Po přetrvávající supresi TNFα nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na prospívání samic-matek nebo na samičí fertilitu, a na embryofetální a peri- a postnatální reprodukční ukazatele potkanů při použití hlodavčího PEGylovaného Fab' anti-TNFα u potkanů (cTN3 PF). U samců potkanů byl pozorován trend snížené motility spermií a sníženého počtu spermií.

Distribuční studie ukázaly, že přestup cTN3 PF placentou a do mléka do oběhu plodu a novorozence je zanedbatelný. Certolizumab pegol se neváže na lidský neonatální receptor Fc (FcRn). Údaje z modelu lidského placentárního přenosu s uzavřeným okruhem *ex vivo* naznačují nízký nebo zanedbatelný přenos do fetálního kompartmentu. Navíc experimenty s transcytózou zprostředkovanou FcRn v buňkách, do nichž byl vložen lidský FcRn, prokázaly zanedbatelný přenos (viz bod 4.6).

V předklinických studiích nebyly prokázány žádné mutagenní nebo klastogenní účinky. Studie kancerogenity nebyly s certolizumab pegolem provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Natrium-acetát
Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.
Viz též bod 6.4 ohledně doby použitelnosti při uchovávání při pokojové teplotě do max. 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Předplněné injekční stříkačky mohou být uchovávány při pokojové teplotě (do 25 °C), a to jedno období maximálně 10 dnů, kdy musí být chráněny před světlem. Na konci tohoto období **musí být** předplněné injekční stříkačky **použity, nebo zlikvidovány**.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jednomililitrová předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s pístovým uzávěrem (bromobutylová pryž) obsahující 200 mg certolizumab pegolu. Ochranný kryt jehly je z butadien-styrenové pryže, která obsahuje derivát latexu z přírodního kaučuku (viz bod 4.4).

Balení:2 injekční stříkačky a 2 alkoholové tampony.
Multipack obsahující 6 (3 balení po 2) injekčních stříkaček a 6 (3 balení po 2) alkoholových tamponů.
Multipack obsahující 10 (5 balení po 2) injekčních stříkaček a 10 (5 balení po 2) alkoholových tamponů.

Balení 2 předplněné injekční stříkačky s chráničem jehly a 2 alkoholové tampony (pouze pro použití zdravotnickými pracovníky).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Úplné pokyny pro přípravu a podávání Cimzie v předplněné injekční stříkačce jsou popsány v příbalové informaci.
Tento léčivý přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. Všechen nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. října 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 16. května 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 6. 2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu/.